

Aus der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Heinrich Netz

Sedierung mit Propofol und Remifentanyl zu diagnostischen und
interventionellen Herzkatheteruntersuchungen im Kindesalter

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gerhard-Paul Diller

aus
Temeschburg

Jahr
2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. H. Netz
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Ch. Döhlemann
Mitbetreuung durch den Promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. U. Römer
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	22.04.2004

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	4
1.1	Allgemeine Einleitung	4
1.2	Zielsetzung	4
1.3	Grundlagen der verwendeten Substanzen	
1.3.1	Remifentanyl	5
1.3.2	Propofol	7
1.3.3	Midazolam	8
2.	Methodik	9
2.1	Patienten	9
2.2	Gruppeneinteilung	9
2.3	Sedierungsprotokoll	10
2.4	Prämedikation	10
2.5	Sedierung im Herzkatheter	10
2.6	Nachbeobachtung auf Station	12
2.7	Auswertung	13
3.	Auswertung	14
3.1	Patientendaten und Gruppeneinteilung	14
3.2	Prämedikation	
3.2.1	Zeitpunkt der Prämedikation	18
3.2.2	Verwendete Midazolamdosis	19
3.3	Sedierung	
3.3.1	Dauer der Sedierung	21
3.3.2	Sedierungsdauer bei interventionellen Eingriffen	22
3.3.3	Einschlafzeit	22

3.3.4	Aufwachzeit	24
3.3.5	Zeit bis zur Normalisierung der Pupillenweite	25
3.4	Propofolregime	
3.4.1	Propofolbolusgabe zur Einleitung der Sedierung	26
3.4.2	Propofolinfusion zur Einleitung der Sedierung ohne Bolusgabe	28
3.4.3	Gesamtpropofoldosis vor Erreichen des Tiefschlafes	29
3.4.4	Propofolinfusion nach Erreichen des Tiefschlafes ohne Bolusgabe	31
3.4.5	Veränderung der Propofoldosis nach Einschlafen	32
3.4.6	Propofolbolusgabe nach Erreichen des Tiefschlafes	33
3.5	Remifentanalregime	
3.5.1	Remifentanalinfusion vor Erreichen des Tiefschlafes	34
3.5.2	Remifentanalinfusion nach Erreichen des Tiefschlafes	36
3.5.3	Veränderung der Remifentanildosis nach Einschlafen	37
3.6	Vitalparameter während der Sedierung	
3.6.1	Verhalten des mittleren arteriellen Blutdruckes	40
3.6.2	Verhalten der mittleren Herzfrequenz	41
3.6.3	Verhalten der trankutanen Sauerstoffsättigung	43
3.6.4	Sauerstoffbedarf während der Sedierung	45
3.6.5	Verhalten der Atmungsfrequenz	46
3.7	Reaktion auf Manipulationen während der Sedierung	
3.7.1	Reaktion auf Lokalanästhesie	47
3.7.2	Reaktion auf arterielle und venöse Punktion	48
3.7.3	Reaktion auf die Herzbinnenraumdarstellung	49
3.8	Nachbeobachtung auf Station	
3.8.1	Zeit bis zur erster Nahrungs- oder Getränkeaufnahme	49
3.8.2	Übelkeit oder Erbrechen	50

4.	Diskussion	51
4.1	Patientenauswahl	52
4.2	Gruppeneinteilung	52
4.3	Wahl der Prämedikation	53
4.4	Zeitpunkt der Prämedikation	53
4.5	Verwendete Midazolamdosierung	54
4.6	Dauer der Sedierung	54
4.7	Einschlafzeit	55
4.8	Aufwachzeit	55
4.9	Propofolregime	56
4.10	Remifentanalregime	57
4.11	Kardiovaskuläre Effekte der Sedierung	59
4.12	Abfall der transkutanen Sauerstoffsättigung und Sauerstoffbedarf	60
4.13	Einfluss der Sedierung auf Shuntverhältnisse	61
4.14	Reaktion aus schmerzhaften Eingriffen während der Untersuchung	63
4.15	Nachbeobachtung auf Station	64
5.	Zusammenfassung	66
6.	Literatur	68
7.	Danksagung	72
8.	Lebenslauf	73

1. Einleitung

1.1 Allgemeine Einleitung:

Während diagnostischer und therapeutischer Herzkatheteruntersuchungen bei Kindern ist in der Regel zusätzlich zur lokalen Anästhesie eine ausreichende Sedierung und Analgesie der Patienten erforderlich, um einen reibungslosen und für das Kind angstfreien Untersuchungsablauf zu gewährleisten. Dazu werden meist Kombinationen sedierender Substanzen (z.B. Phenobarbital, Benzodiazepine, Promethacin und andere) mit einem zentral wirkenden Analgetikum (z.B. Pethidin oder andere Opiate) verwendet, die als Bolusinjektionen zu Beginn verabreicht werden. Wegen der langen Halbwertszeit und einer individuell unterschiedlichen Wirksamkeit ist dabei die Dauer und Tiefe der Sedierung nur unzureichend steuerbar. Je nach Dauer der Untersuchung und individueller Wirkung der Sedativa ist meist eine wiederholte Applikation erforderlich, um ein vorzeitiges Aufwachen des Kindes zu verhindern. Damit wird jedoch häufig ein schmaler Grat zwischen Sedierung und Atemdepression beschränkt. Bei kritisch kranken Patienten ist eine zu tiefe und schlecht steuerbare Sedierung auch aus hämodynamischen Gründen zu vermeiden. Andererseits dürfen bei schwierigen Untersuchungen oder Interventionen die Kinder nicht wach werden. Aus diesem Grund werden Herzkatheteruntersuchungen bei Kindern häufig in Intubationsnarkose durchgeführt, die allerdings aufwendig ist und durch die notwendige Beatmung die Hämodynamik ebenfalls verändern kann.

1.2 Zielsetzung:

Zielsetzung der vorgestellten Untersuchung ist es, für die Herzkatheteruntersuchungen bei Kindern in der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin der Universität München eine sichere und individuell möglichst gut steuerbare Analgosedierung zu etablieren, die einen für das Kind möglichst schonenden und störungsfreien Ablauf der Untersuchung gewährleistet. Dazu wurden als kurzwirksame und gut steuerbare Substanzen Propofol und Remifentanyl nach Prämedikation mit Midazolam verwendet. An einer Serie von 65 Patienten wurden Vitalparameter während der Untersuchung, Bedarf an Sedativa, Qualität der Sedierung und Verträglichkeit dokumentiert und ausgewertet. Die Form der Sedierung unterschied sich nicht von der klinischen Routine, die in der Abteilung üblich ist. Es handelt sich um eine Anwendungsbeobachtung.

1.3 Grundlagen: Verwendete Substanzen zur Sedierung:

1.3.1 Remifentanil

Opioide gehören zu den am häufigsten in der Anästhesie und Schmerztherapie eingesetzten Substanzen. Neben der Verwendung im Rahmen einer totalen intravenösen Anästhesie, zur Ergänzung von Inhalationsanästhetika sowie in der postoperativen Schmerztherapie bieten sich diese zentral wirksamen Analgetika für eine Analgosedierung an. Von einem idealen Opioid in diesem Zusammenhang sind eine rasch einsetzende, ausreichende Analgesie sowie eine gute Titrierbarkeit der Sedierungstiefe zu fordern. Das Medikament sollte eine kurze Halbwertszeit ohne Kumulation mit sich bringen, um drohender oder bereits eingetretener Apnoe sicher begegnen zu können. Durch die bessere Steuerbarkeit bei stärkerer Wirkung als Morphin, gehören die Anilinopiperidinderivate Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil und Remifentanil zu den wichtigsten für Narkosezwecke eingesetzten Opioiden. Während die pharmakodynamischen Eigenschaften innerhalb dieser Gruppe weitgehend gleich sind, bestehen deutliche Unterschiede in der Pharmakokinetik. Als Agonisten an μ -Opioidrezeptoren führen 4-Anilinopiperidinderivate zur erwünschten Analgesie, daneben aber auch zu Bradykardie, Obstipation, Euphorie, Miosis, Übelkeit, Erbrechen und Atemdepression (Hänel 1997, Larsen 1999). Besonders der dämpfende Einfluss auf das Atemzentrum stellt den limitierenden Faktor für den Einsatz dieser Substanzgruppe bei spontanatmenden Patienten dar. Anilinopiperidinderivate sind stark lipophil und fluten rasch im Gehirn an. Nach intravenöser Gabe liegt die Zeit bis zum Wirkungseintritt im Bereich weniger Minuten (Larsen 1999). Bei Injektion kleiner Mengen führt die Umverteilung im Gewebe zum schnellen Wirkungsverlust von Fentanyl, Alfentanil und Sufentanil. Bei höherer Dosierung fällt die Konzentration in der Verteilungsphase nicht in den subtherapeutischen Bereich, die Wirkung wird erst durch die langsame hepatische Metabolisierung beendet. Das 1996 zugelassene Präparat Ultiva[®] (Remifentanil) unterscheidet sich im Abbaumechanismus grundlegend von Fentanyl, Alfentanil und Sufentanil. Im Unterschied zu diesen Substanzen ist Remifentanil (3-[4-Methoxycarbonyl-4[(1-oxopropyl)phenylamino]-1-piperidin]propionsäuremethylester-Hydrochlorid) durch Besitz eines Propionsäuremethylesters am Piperidin N der Spaltung durch unspezifische Gewebe- und Plasmaesterasen zugänglich. Der bei der Esterhydrolyse entstehende Hauptmetabolit GI90291 hat eine weit geringere Affinität zum Rezeptor, seine analgetische Potenz beträgt nur noch 1/300 bis 1/4600 derjenigen von Remifentanil (Egan 1993) und ist klinisch vernachlässigbar (Larsen 1997). Die Metabolisierung durch ubiquitäre Esterasen macht die Clearance des Präparates von der

Leberfunktion und -durchblutung unabhängig, eine entsprechende Dosisanpassung ist nicht erforderlich (Derschwitz 1995, Tegeder 1999). Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Remifentanyl wird nach Untersuchungen von Hoke (1997) nicht durch Nierenerkrankungen beeinflusst.

Im Allgemeinen ist die Eliminationsgeschwindigkeit eines Pharmakons abhängig von der zugeführten Gesamtmenge und Infusionsdauer, nach längerdauernder Applikation nimmt die Eliminationsgeschwindigkeit ab. Die kontext-sensitive Halbwertszeit beschreibt die Zeitdauer zwischen Infusionsende und Zeitpunkt der Halbierung der Plasmakonzentration in Abhängigkeit von der vorausgegangenen Infusionsdauer. Die kontext-sensitive Halbwertszeit für Fentanyl, Alfentanyl und Sufentanyl nimmt selbst nach mehrstündiger Dauerinfusion noch zu und erreicht den vielfachen Anfangswert (Abb. 1.1, Egan 1993). Remifentanyl hingegen zeigt eine von der Infusionsdauer unabhängige kontext-sensitive Halbwertszeit von 3-4 Minuten.

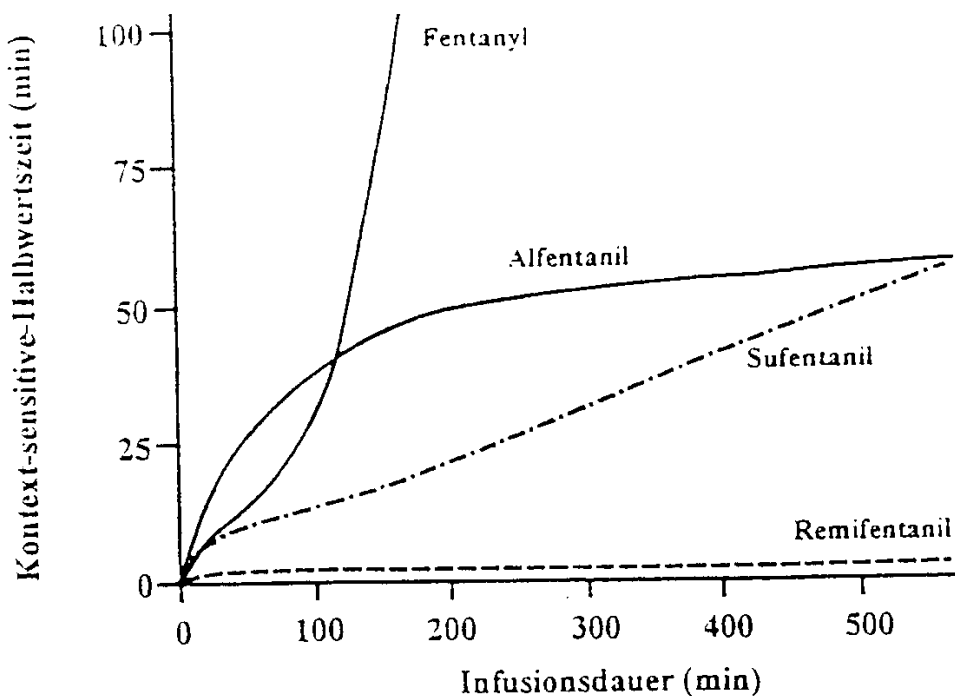


Abb.1.1 Kontext-sensitive Halbwertszeit von Fentanyl, Alfentanyl, Sufentanyl und Remifentanyl
 Nach Egan TD, Lemmens HJ, The pharmacokinetics of the new short acting opioid remifentanyl in healthy adult male volunteers. *Anaesthesiology* 79: 881-892 (1993)

Das beschriebene pharmakodynamische und pharmakokinetische Profil von Remifentanyl prädestiniert dieses Mittel für Anwendungen, die ein rasch wirksames, gut titrierbares Opioid ohne prolongierte Dämpfung des Atemzentrums erfordern.

1.3.2 Propofol

Propofol ist ein kurzwirksames Hypnotikum mit raschem Wirkungseintritt ohne analgetische Effekte. Es wirkt durch Interaktion mit dem GABA_A-Rezeptor-Chlorid-Ionophor-Komplex. Aufgrund seines lipophilen Charakters wird es als Fettemulsion verabreicht, die neben Propofol (2,6-Diisopropylphenol) Sojaöl, Phospholipide aus Eigelb und Glycerin enthält. Nach intravenöser Verabreichung bewirkt die Substanz innerhalb von 25 bis 40 s einen Bewusstseinsverlust, systolischer und diastolischer Blutdruck fallen im Mittel um 5 – 20 mmHg ab (Larsen 1999), vorübergehende Apnoephasen können vorkommen. Die Auswirkungen von Propofol auf die Herzfrequenz werden uneinheitlich dargestellt. Larsen (1999) und Büch (1996) beschreiben einen Frequenzanstieg, dagegen berichten Kessler (1996) und Reinhold (1998) über bradykarde Effekte nach Applikation von Propofol bei Kindern. Manche Patienten empfinden den Injektionsschmerz, der in 5 bis 30% der Fälle bei Bolusanwendung auftritt als unangenehm, diesem kann durch Beimengung von Lidocain vorgebeugt werden (Cameron 1992). Hervorzuheben sind das meist rasche und angenehme Einschlafen der Patienten und die nur selten auftretende postanästhetische Übelkeit (Larsen 1999). Propofol (Disoprivan®) ist ein Standardpräparat in der Narkoseeinleitung, kann zur Kurzzeitsedierung bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen eingesetzt werden und dient zusammen mit Opioiden zur Durchführung von Eingriffen in totaler intravenöser Anästhesie. Eine Zulassung besteht seit 1989, eine Anwendung im Rahmen der Anästhesie bei Kindern unter einem Monat ist nicht vorgesehen, wird jedoch in der klinischen Routine häufig durchgeführt.

Nach i.v. Gabe erreicht Propofol aufgrund seiner lipophilen Eigenschaft schnell das Gehirn, die Wirkung wird durch Umverteilung in bradytrophes Gewebe beendet, die Halbwertszeit hierzu wird mit 2 bis 8 Minuten angegeben. Die langsamere hepatische Metabolisierung mit einer Halbwertszeit von 80-320 Minuten kommt erst bei langandauernder Anwendung der Substanz mit Kumulation zum Tragen. Die hydroxylierten Metaboliten werden im Urin ausgeschieden.

1.3.3 Midazolam

Midazolam (8-Chlor-6-(2-fluorphenyl-1-methyl)-4H-imidazo-benzodiazepin) ist ein Tranquilizer, mit sedierenden, anxiolytischen, antikonvulsiven und muskelrelaxierenden Eigenschaften. Außerdem führt es zu anterograder Amnesie. Es kann oral, rektal, intravenös oder intramuskulär verabreicht werden (Larsen 1999). Wie andere Benzodiazepine bewirkt Midazolam (Dormicum®) durch Interaktion mit dem GABA_A-Rezeptor eine Wirkungsverstärkung des inhibitorischen Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure (GABA) (Blumer 1998). GABA_A-Rezeptoren kommen in besonders hoher Zahl im limbischen System vor, entsprechend befindet sich dort der Hauptwirkungsort der Benzodiazepine (Göthert 1996). Durch Bindung an eine Untereinheit des pentameren GABA_A-Rezeptors führen Benzodiazepine zu einer Wirkungsverstärkung des endogenen Transmitters GABA mit konsekutiver Hyperpolarisation der Neurone und entsprechender Abnahme deren Erregbarkeit (Blumer 1998). Dies erklärt den insgesamt dämpfenden Einfluss dieser Substanzen auf Teile des zentralen Nervensystems. Die Aktivität hemmender neuronaler Systeme kann zwar durch Benzodiazepine bis zu ihrer maximalen Wirksamkeit gesteigert werden, eine weitere Steigerung des Effektes ist jedoch nicht möglich. Bei Verabreichung höheren Dosen resultiert lediglich eine Wirkungsverlängerung („ceiling-Phänomen“). Wie alle Benzodiazepine führt auch Midazolam zu einer leichten Atemdepression. Da es gelegentlich auch zu Atemstillstand kommen kann, sollte eine entsprechende Überwachung der Patienten gewährleistet sein. Midazolam steht für die parenterale Applikation in einer wasserlöslichen Zubereitung zu Verfügung, bei physiologischem pH-Wert ist die Substanz lipophil und gelangt so rasch an ihren Wirkort im zentralen Nervensystem (Blumer 1998). Die Proteinbindung im Plasma ist mit ca. 97% relativ hoch (Blumer 1998). Die Verteilungshalbwertszeit wird mit 10-15 Minuten angegeben, die Eliminationshalbwertszeit beträgt 2-4 Stunden (Larsen 1999). Die Biotransformation erfolgt hepatisch durch Hydroxylierung und Glukuronidierung. Die Metaboliten von Midazolams zeigen nur eine minimale biologische Aktivität (Zeigler 1983, Blumer 1998) und werden über die Niere ausgeschieden (Blumer 1998, Larsen 1999).

2. Methodik

2.1 Patienten

Im Zeitraum von Juni 1998 bis Januar 2000 wurden 65 Patienten in die Untersuchung aufgenommen, die sich zu einem diagnostischen oder interventionellen Herzkathetereingriff vorstellten. Die Herzkatheteruntersuchung wurde ausnahmslos im Rahmen eines stationären Aufenthaltes in der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin im Klinikum Großhadern der Universität München durchgeführt. Ausgeschlossen wurden Kinder deren gesundheitlicher Zustand vor der Untersuchung eine intensivmedizinische Therapie erforderte, interventionelle Eingriffe im systemarteriellen Bereich (Dilatation einer valvulären Aortenstenose oder einer Aortenisthmusstenose) sowie interventionelle Verschlüsse eines Vorhofseptumdefekts. Die meisten Patienten litten an einem angeborenen Herzfehler, der zu herzchirurgischer Therapie anstand oder bereits operativ versorgt wurde, daneben wurden auch Kinder mit dilatativer Kardiomyopathie und Rhythmusstörungen untersucht.

Die Patienten bzw. die Sorgeberechtigten wurden im Rahmen der Aufklärung über die Analgosedierung mit Propofol und Remifentanyl aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zur Untersuchung.

2.2 Gruppeneinteilung

Die Patienten wurden nach gesundheitlichem Allgemeinzustand gemäß der ASA-Klassifikation, sowie dem Lebensalter in vier Gruppen aufgeteilt, die bei der Auswertung gesondert betrachtet wurden. Die Klassifikation der American Society of Anaesthesiologists unterteilt den Gesundheitszustand der Patienten in fünf Kategorien (American Academy of Pediatrics 1992):

Klasse 1	keine systemische Störung
Klasse 2	milde bis mäßige systemische Störung
Klasse 3	ernste systemische Störung
Klasse 4	ernsthafte systemische Störungen, die das Leben des Patienten bedrohen
Klasse 5	moribunder Patient

Säuglinge bis zum vollendeten ersten Lebensjahr wurden älteren Kindern gegenübergestellt und die beiden Gruppen entsprechend ASA 1 mit 2 (unbeeinträchtigte Patienten) sowie darüber (beeinträchtigte Patienten) weiter unterteilt. Keiner der untersuchten Patienten erfüllte die Kriterien entsprechend ASA 5.

2.3. Sedierungsprotokoll

Um die Sicherheit der Patienten sicherzustellen wurde die Sedierung von einem/einer in der Kinderintensivtherapie erfahrenen Arzt/Ärztin überwacht. Die im Einzelnen zu verabreichenden Mittel sowie deren Dosierung unterlagen dessen/deren Ermessen. Das Studienprotokoll lieferte lediglich Richtwerte, ein Abweichen von diesen Empfehlungen war bei medizinischer Indikation möglich.

Das nach Literaturangaben, Herstellerangaben sowie eigenen Erfahrungen erstellte Protokoll wurde allen an der Sedierung beteiligten Ärzten ausgehändigt (Abb. 2.1).

Bei allen Maßnahmen stand die Sicherheit des Kindes im Vordergrund. Entsprechend den Richtlinien der American Academy of Pediatrics (1992) wurden während und nach der Sedierung Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, Blutdruck und Atemfrequenz überwacht.

2.4. Prämedikation

Die Patienten erhielten unmittelbar vor Transport in das Herzkatheterlabor eine intravenöse Prämedikation mit ca. 0,1 mg/kg Midazolam (Dormicum®) zur Anxiolyse und Verbesserung der Führbarkeit intravenös. Die zu verabreichende Dosis von Midazolam lag im Ermessen des sedierenden Arztes, als Richtwert im Sinne des Studienprotokolls wurde 0,1 mg/kg KG empfohlen.

Im Einzelfall konnte auf eine Prämedikation verzichtet werden. Dies führte nicht zum Ausschluss aus der Studie.

2.5 Sedierung und Überwachung im Herzkatheterlabor

Nach Transport in das Herzkatheterlabor und Anschließen an die Monitorüberwachung (EKG, transkutane Sauerstoffsättigung und Blutdruckmessung – Siemens SC6000 Monitor) begann die Sedierung mit einer Bolusinjektion von Propofol sowie einer Dauerinfusion von Propofol

und Remifentanyl. Im Studienprotokoll wurden Richtwerte angegeben, die Feinabstimmung der Pharmakodosis richtete sich nach der erwünschten Sedierungstiefe sowie den Atmungs- und Kreislaufparametern.

Alle 5 Minuten wurden die Vitalparameter (Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und Blutdruck, sofern möglich auch Atemfrequenz) protokolliert und deren Veränderungen als Hinweise auf die Tiefe der Sedierung gewertet. Ebenso wurden ein Score zur Tiefe des Schlafs und die Weite der Pupillen als Maß für die Sedierung notiert. Bolus-Gaben sowie die jeweilige Perfusordosis von Remifentanyl und Propofol wurden im Anästhesieprotokoll dokumentiert.

1. IM NORMALFALL:	
1. Prämedikation	Gabe von 0,1 mg/kg KG Midazolam i.v. vor dem Transport zum Herzkatheter
2. „Einleitung“	Propofol-Bolus 1 mg/kg KG i.v. bei Bedarf wiederholte Propofol-Bolusgabe 0,5-1 mg/kg i.v. Propofol-Perfusor 5 mg/kg/h Remifentanyl-Perfusor 0,04 µg/kg/min
3. Schlaf-Phase	Beobachtung und Protokollierung der Vitalparameter mindestens alle 5 Minuten Bei Anzeichen unerwünschten Aufwachens (z.B. Blutdruck-, Herzfrequenz oder Sättigungsanstieg): 1. Propofol-Bolusgabe 0,5 – 1 mg/kg KG i.v. 2. und/oder Erhöhung der Propofol-Infusion 3. evtl. auch vorsichtige Erhöhung der Remifentanyl-Dosis Bei Anzeichen von Überdosierung (Blutdruckabfall, Sättigungsabfall) Dosisreduktion.
4. Aufwachen	Nach Beendigung der Herzkatheteruntersuchung Abstellen der Perfusoren, bei kleinen und unruhigen Kindern Propofolinfusion erst nach Anlegen des Druckverbandes beenden
2. SONDERFÄLLE:	
	Bei kritisch kranken und hämodynamisch instabilen Patienten Vermeidung einer zu tiefen Sedierung, um unerwünschte Kreislaufwirkungen zu minimieren. Hierzu wenn erforderlich: 1. auf Midazolam-Gabe verzichten 2. Propofol-Bolusgaben auf das Nötigste beschränken 3. die infundierte Propofol- und Ultivadosis behutsam einschleichen

Abb. 2.1: Studienprotokoll zur Durchführung der Analgosedierung mittels Propofol und Remifentanyl

Der Schlaf-Wach-Zustand der Kinder wurde entsprechend der Weite der Pupillen sowie der subjektiv beurteilten Vigilanz eingeschätzt. Bei der Pupillenweite wurde zwischen weit, mittelweit und eng unterschieden. Die Vigilanzstufe wurde entsprechend Tabelle 2.1 definiert.

1	Wacher unruhiger Patient
2	Wacher ruhiger Patient
3	Schlafender leicht erweckbarer Patient
4	Schlafender schwer weckbarer Patient
5	Schlafender durch Schmerzreize nicht erweckbarer Patient

Tab. 2.1: Vigilanzeinteilung

Schlaf gleich Tiefschlaf in Sinne dieser Studie wurde definiert als enge Pupillen verbunden mit Vigilanzstufe 4-5.

Weiterhin wurde die Reaktion auf Manipulationen wie lokale Betäubung, Gefäßpunktion und Angiographie registriert. Die Schmerzempfindung der Kinder in zeitlichem Zusammenhang zu invasiven Maßnahmen wurde subjektiv anhand einer Punkte-Skala (Tab. 2.2) beurteilt.

0	Keine Reaktion
1	Mimische Reaktion
2	Wimmern oder Bewegungen des Kopfes
3	Bewegungen des ganzen Körpers oder Aufwachen oder Weinen

Tab. 2.2: Reaktion auf Manipulationen

Außerdem wurde das Einschlafverhalten und die Dauer bis zum Erreichen eines tiefen Schlafs beobachtet und die Gesamtdauer der Sedierung notiert. Auch nach Beendigung der Untersuchung wurde das Verhalten der Kinder beobachtet.

2.6 Nachbeobachtung auf Station

Bei Rückkehr auf die Station wurden die Patienten weiterhin am Monitor überwacht, die Vigilanz subjektiv gemäß Schlaf-Score bewertet und die Zeitdauer bis zur ersten Nahrungsaufnahme notiert. Zur Beurteilung der Verträglichkeit der Sedierung wurden ältere Kinder zu Übelkeit befragt sowie eventuelles Erbrechen protokolliert.

2.7 Auswertung

Die gewonnenen Daten wurden statistisch ausgewertet. Zum Vergleich der Ergebnisse wurden bei quantitativ stetigen Merkmalen Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD = „standard deviation“) berechnet. Zum Teil sind diese Werte in der Form $MW \pm SD$ angegeben. Bei ordinalen Merkmalen wird der Medianwert angegeben.

In den aufgeführten Tabellen wird der Mittelwertes (MW), die Standardabweichung (SD) sowie der Maximal- (Max) und Minimalwert (Min) angegeben.

Zur grafischen Darstellung der gewonnenen Messwerte wurden Histogramme sowie Summenkurven verwendet. Die Histogramme beschreiben die absolute Häufigkeit von Merkmalswerten. Die Summenkurven geben Auskunft über die kumulierten Häufigkeiten der Merkmalswerte. Weiterhin sind Daten als Boxplot (Box-and-whiskers-Plot) dargestellt. Die Box im Box-and-whiskers-plot wird durch das 25% und 75%-Quantil begrenzt. Die waagrechte Linie inmitten der Box markiert den Medianwert. An das obere und untere Ende des Kastens schließen sich die Whsikers („Schnurrhaare“) an, deren Länge Auskunft über die Lage des 10ten und 90sten Perzentil geben. Werte außerhalb dieses Bereiches sind als separate Punkte angegeben.

Mittels t-Test wurde der Grad der Übereinstimmung zwischen zwei Gruppen geprüft. Der t-Test vergleicht die Erwartungswerte (μ) zweier Gruppen zur Prüfung der Nullhypothese $H_0(\mu_0=\mu_1)$. H_0 soll zugunsten einer Alternative $H_1(\mu_0 \neq \mu_1)$ abgelehnt werden. Dem Risiko einer Fehlentscheidung zugunsten der Nullhypothese wird mit einer entsprechend kleinen Irrtumswahrscheinlichkeit α Rechnung getragen. Das Testniveau α wurde vor Beginn der Datenerhebung auf 5% festgelegt. Die Nullhypothese wurde zugunsten der Alternative H_1 abgelehnt, falls der errechnete p-Wert kleiner als α (5%) war.

3. Auswertung

3.1 Patientendaten und Gruppeneinteilung:

Das Lebensalter der Patienten betrug im Mittel 3,8 Jahre mit einer Standardabweichung von 4,3 und den Extremwerten 3 Tage und 16 Jahren. Die vorliegenden Diagnosen sowie eventuell durchgeführte Interventionen sind im Einzelnen den Tabellen 3.1 und 3.2 zu entnehmen:

Insgesamt wurden 65 Patienten untersucht, davon waren 25 jünger als ein Jahr alt (Säuglinge), bei 7 Säuglingen lag eine ernsthafte Beeinträchtigung entsprechend ASA 3 bzw. 4 vor (Tab. 3.1b).

40 Kinder waren älter als ein Jahr, von diesen erfüllten lediglich 2 die Anforderungen der ASA Klassen 3 bzw. 4. Beide Kinder waren schwer herzinsuffizient. Die Grunddiagnosen lauteten Dilatative Kardiomyopathie bzw. Vorhofseptumdefekt mit relevanter Mitralinsuffizienz bei Mitralklappenprolaps und Marfan Syndrom.

Diese Kinder wurden bei der Gesamtbewertung berücksichtigt, aufgrund der geringen Gruppengröße wurde auf eine gesonderte statistische Betrachtung dieser Gruppe verzichtet.

Säuglinge ASA 1 und 2			
Alter und Gewicht	Diagnose	Zyanose	Intervention
	1. Obstruktionen im Bereich des linken Herzens		
2,5 Monate/ 6 kg	CoA	Nein	Nein
9 Monate/ 6 kg	CoA	Nein	Nein
21 Tage/ 3,5 kg	Mitralatresie	Ja (90% SpO ₂)	Nein
11 Monate/ 7,6 kg	HLHS, Z.n. Norwood I	Ja (70% SpO ₂)	Nein
1 Monat/ 5 kg	Hypoplastischer Aortenbogen, VSD, PFO	Nein	Nein
	2. Obstruktionen im Bereich des rechten Herzens		
3 Monate/ 7,1 kg	Pulmonalstenose mit Gefahypoplasie	Nein	Nein
11 Monate/ 6,8 kg	Fallot-Tetralogie	Ja (85% SpO ₂)	nein
	3. Septale Defekte/vaskuläre Fehlbildungen		
3 Monate/ 4 kg	AVSD, M. Down	Nein	Nein
10 Monate/ 8,7 kg	PDA	Nein	Coilverschluss
10 Monate/ 14 kg	PDA	Nein	Coilverschluss
8 Monate/ 5,8 kg	VSD, PHT, M. Down	Nein	Nein
1,5 Monate/ 3,5 kg	TAC 1c	Nein	Nein
11 Monate/ 6,9 kg	Z.n. TAC-Korrektur	Nein	Nein
5 Monate/ 5,6 kg	VSD, PST	Nein	Nein
1 Jahr/ 5,4 kg	Z.n. AVSD-Korrektur, M. Down	Nein	Nein
4 Monate/ 5,3 kg	AVSD, M. Down	Nein	Nein
	4. Ursprungsanomalien der großen Arterien		
1 Monat/ 2,0 kg	TGA, VSD, Z.n. Pulmonalarterienbanding	Ja (86% SpO ₂)	Nein
4,5 Monate/ 4,5 kg	TGA, VSD, Z.n. Pulmonalarterienbanding	Ja (90% SpO ₂)	Nein

Tab. 3.1a: Gruppe der unbeeinträchtigten Säuglinge: Alter, Gewicht, Diagnosen. Bei zyanotischen Herzvitien ist in Klammern die transkutane Sauerstoffsatigung vor Sedierungsbeginn angegeben.

AVSD=Atrioventrikularer Septumdefekt, BVP=Ballonvalvuloplastie, CoA=Aortenisthmusstenose,

HLHS=Hypoplastisches Linksherzsyndrom, PHT=Pulmonale Hypertonie, PST=Pulmonalstenose,

TAC=Trunkus arteriosus communis, TGA=Transposition der großen Arterien, VSD=Ventrikelseptumdefekt,

Säuglinge ASA 3 und 4			
Alter und Gewicht	Diagnose	Zyanose	Intervention
	1. Obstruktionen im Bereich des linken Herzens		
1 Monat/ 3,11 kg	CoA mit Z.n. IAA-Korrektur, deutlich reduzierte LVF	Nein	Nein
3 Tage/ 3,3 kg	Kritische CoA, catecholaminpflichtiges Kind	Nein	Nein
	2. Obstruktionen im Bereich des rechten Herzens		
1 Monat/ 2,5 kg	Fallot-Tetralogie mit hochgradiger PST und AVSD	Ja (95% SpO ₂)	BVP PST
	3. Septale Defekte/vaskuläre Fehlbildungen		
2,5 Monate/ 4,2 kg	Großer VSD mit klinischer Herzinsuffizienz	Nein	Nein
3,5 Monate/ 3,8 kg	Großer VSD mit klinischer Herzinsuffizienz	Nein	Nein
	4. Ursprungsanomalien der großen Arterien		
1,5 Monate/ 3,2 kg	TGA mit PST	Ja (72% SpO ₂)	Rashkind
	5. Kardiomyopathien		
1,5 Monate/ 3,8 kg	DCM, catecholaminpflichtiges Kind	Nein	Nein

Tab. 3.1b: Gruppe der beeinträchtigten Säuglinge: Alter, Gewicht, Diagnosen. Bei zyanotischen Herzvitien ist in Klammern die transkutane Sauerstoffsatigung vor Sedierungsbeginn angegeben.

AVSD=Atrioventrikularer Septumdefekt, BVP=Ballonvalvuloplastie, CoA=Aortenisthmusstenose,

IAA=Unterbrochener Aortenbogen, LVF=linksventrikulare Funktion, PST=Pulmonalstenose,

TGA=Transposition der großen Arterien, VSD=Ventrikelseptumdefekt,

Kinder älter als 1 Jahr ASA 1 und 2			
Alter und Gewicht	Diagnose	Zyanose	Intervention
	1. Obstruktionen im Bereich des linken Herzens		
4 Jahre/ 15,2 kg	CoA	Nein	Nein
5 Jahre/ 23,4 kg	CoA	Nein	Nein
13 Jahre/ 47,1 kg	CoA	Nein	Nein
2,4 Jahre/15,0 kg	Supravalvuläre Aortenstenose	Nein	Nein
6 Jahre/ 16,0 kg	Subvalvuläre Aortenstenose, M. Down	Nein	Nein
	2. Obstruktionen im Bereich des rechten Herzens		
13 Jahre/ 38,2 kg	Hypoplastischer rechter Ventrikel, VSD	Ja (89% SpO ₂)	nein
	3. Septale Defekte/vaskuläre Fehlbildungen		
3,8 Jahre/ 13,5 kg	Partielle Lungenvenenfehlöffnung	Nein	Nein
1,2 Jahre/ 6,7 kg	ASD, Mitralinsuffizienz, Marfan-Syndrom	Nein	Nein
6,2 Jahre/ 22 kg	Z.n. ASD-Verschuß, M. Down, AV-Block III°	Nein	Nein
6,3 Jahre/ 20 kg	ASD	Nein	Nein
9,6 Jahre/ 30 kg	ASD, Lungenvenenfehlöffnung	Nein	Nein
1,5 Jahre/ 11,3 kg	AVSD	Nein	Nein
2,4 Jahre/ 9,9 kg	Z.n. AVSD-Korrektur	Nein	Nein
1,9 Jahre/ 12,5 kg	PDA	Nein	Nein
2,5 Jahre/ 12,5 kg	PDA	Nein	Coilverschluss
3,6 Jahre/13,5 kg	PDA	Nein	Coilverschluss
4,8 Jahre/ 27,0 kg	PDA	Nein	Nein
2,3 Jahre/ 8,5 kg	Z.n. Korrektur bei Pulmonalatresie	Nein	Nein
2,5 Jahre/ 9,0 kg	Z.n. Korrektur bei Pulmonalatresie, hypoplastische PA	Nein	BAP PA bds.
3,6 Jahre/ 13,5 kg	Pulmonalatresie, MAPCAs	Ja (74% SpO ₂)	Nein
4,5 Jahre/ 9,8 kg	Pulmonalatresie, MAPCAs	Ja (84% SpO ₂)	Coilverschluss
3,4 Jahre/ 13 kg	VSD	Nein	Nein
4,7 Jahre/ 17 kg	VSD	Nein	Nein
5,2 Jahre/ 17 kg	VSD	Nein	Nein
8 Jahre/ 26 kg	VSD, subvalvuläre Aortenstenose	Nein	Nein
	4. Ursprungsanomalien der großen Arterien		
1 Jahr/ 7,0 kg	DORV, Z.n. BTS	Ja (74% SpO ₂)	Nein
1,7 Jahre/ 9,5 kg	Z.n. anatomischer Korrektur bei TGA (Switch-Op)	Nein	Nein
2,6 Jahre/ 18 kg	DORV	Ja (70% SpO ₂)	Nein
11,7 Jahre/ 40,0 kg	Z.n. Vorhofumkehr bei TGA (Senning-Op), PST	Nein	Nein
11,7 Jahre/40,7 kg	Z.n. Vorhofumkehr bei TGA, Pulmonalklappenstenose	Nein	BVP
16 Jahre/ 31 kg	Z.n. Vorhofumkehr bei TGA	Nein	Nein
	5. Sonstige Erkrankungen		
1,2 Jahre/ 7,9 kg	DCM	Nein	Nein
13 Jahre/ 45 kg	DCM	Nein	Biopsie
4,2 Jahre/ 2,5 kg	EPU bei malignen Rhythmusstörungen	Nein	EPU
9,7 Jahre/ 23 kg	Pulmonale AV-Fistel	Ja (83% SpO ₂)	Nein
2,8 Jahre/ 11 kg	Z.n. Herztransplantation	Nein	Biopsie
7,1 Jahre/ 15 kg	Z.n. Herztransplantation	Nein	Biopsie
12 Jahre/ 33 kg	Primäre pulmonale Hypertonie	Nein	Nein

Tab. 3.2a: Gruppe der unbeeinträchtigten Kinder: Alter, Gewicht, Diagnosen. Bei zyanotischen Herzvitien ist in Klammern die transkutane Sauerstoffsättigung vor Sedierungsbeginn angegeben.

ASD=Atriumseptumdefekt, AV-Fistel=Arteriovenöse Fistel, AVSD=Atrioventrikulärer Septumdefekt, BAP=Ballonangioplastie, CoA=Aortenisthmusstenose, DCM=Dilatative Kardiomyopathie, DORV=double outlet right ventricle, EPU=Elektrophysiologische Untersuchung, HLHS=Hypoplastisches Linksherzsyndrom, MAPCA=Multiple aortopulmonale Kollateralen, PDA=Persistierender Ductus arteriosus, TGA=Transposition der großen Arterien, VSD=Ventrikelseptumdefekt,

Kinder älter als 1 Jahr ASA 3 und 4			
Alter und Gewicht	Diagnose	Zyanose	Intervention
	Septale Defekte/vaskuläre Fehlbildungen		
1,1 Jahre/ 6,4 kg	ASD, Mitralinsuffizienz, Marfan-Syndrom	Nein	Nein
	Kardiomyopathien		
15,5 Jahre/ 56 kg	DCM	Nein	Nein

Tab. 3.2b: Gruppe der beeinträchtigten Kinder: Alter, Gewicht, Diagnosen. Bei zyanotischen Herzvitien ist in Klammern die transkutane Sauerstoffsättigung vor Sedierungsbeginn angegeben.
 ASD=Atriumseptumdefekt, DCM=Dilatative Kardiomyopathie

Die Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppen kann Abbildung 3.1 entnommen werden.

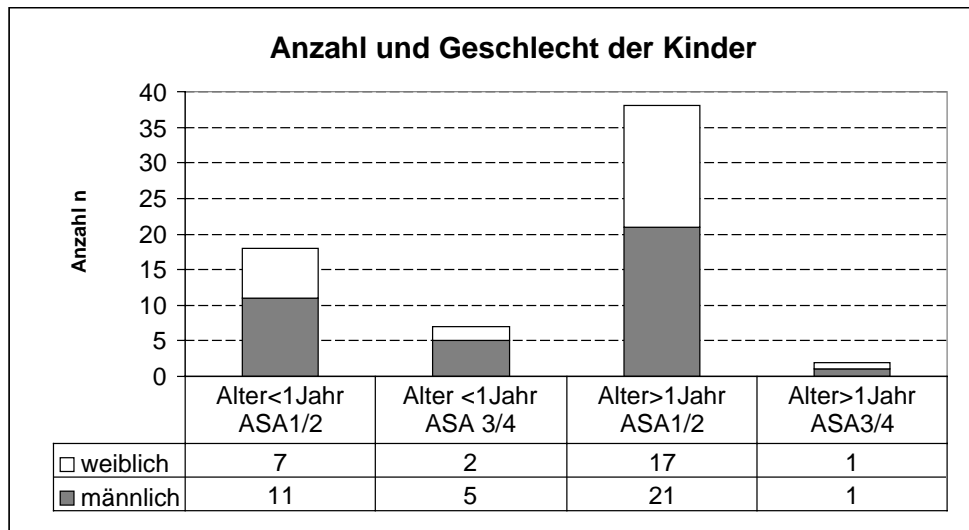


Abb. 3.1: Gruppeneinteilung der Patienten entsprechend Alter und ASA Klassifikation

Die Kinder wurden ausnahmslos bei Aufnahme gewogen. Das Gewicht der untersuchten Kinder betrug im Mittel 14,4 kg mit einer Standardabweichung von 12,3 und einer Spannweite zwischen 2,1 und 56 kg.

Säuglinge der ASA-Klassen 1 oder 2 waren im Mittel 5,6 kg schwer mit einer Standardabweichung von 1,7 und einer Spannweite zwischen 2,1 kg und 8,7 kg. Säuglinge der ASA-Klassen 3 oder 4 zeigten im Vergleich dazu ein signifikant niedrigeres Gewicht (Tab. 3.3), das im Mittel bei 3,4 kg lag, die Standardabweichung betrug 0,5 die Spannweite lag zwischen 2,5 kg und 4,2 kg.

Kinder über einem Jahr, die der ASA Klasse 1 oder 2 zugerechnet wurden, waren im Mittel 19,7 kg schwer mit einer Standardabweichung von 11,2 und einer Spannweite zwischen 6,7 kg und 47,1 kg. Die beiden Kinder älter als ein Jahr mit Erkrankungen entsprechend ASA 3 oder 4 wogen 6,4 bzw. 56 kg.

	Alter<1J ASA 1/2	Alter<1J ASA 3/4	Alter>1J ASA 1/2	Alter>1J ASA 3/4	Gesamt
Mittelwert	5,6	3,4	19,7		14,4
SD	1,7	0,5	11,2		12,3
Min	2,1	2,5	6,7	6,4	2,1
Max	8,7	4,2	47,1	56,0	56

Tab. 3.3: Gewicht der untersuchten Kinder in Kilogramm

Die Körperlänge der Patienten wurde bei der Aufnahmeuntersuchung bestimmt.

Die Größe der Kinder betrug im Mittel 90,8 cm mit einer Standardabweichung von 32,6 und einer Spannweite zwischen 43 und 168 cm.

Säuglinge der ASA Klassen 3 oder 4 waren im Mittel mit 54,4 cm deutlich kleiner als diejenigen der ASA Klassen 1 oder 2 (im Mittel 63,3 cm). Dieser Unterschied war signifikant.

	Alter<1J ASA1/2	Alter<1J ASA 3/4	Alter>1J ASA 1/2	Alter>1J ASA 3/4	Gesamt
Mittelwert	63,3	54,4	108,8	122,5	90,8
SD	8,1	5,4	26,7		32,6
MIN	43	46	70	80	43
MAX	76	63	168	165	168

Tab. 3.4: Körperlänge der untersuchten Kinder in cm

3.2 Prämedikation

Die Kinder wurden vor Transport in das Herzkatheterlabor prämediziert. Das verwendete Mittel, sowie dessen Dosierung lag im Ermessen des sedierenden Arztes. Die Empfehlung des Studienprotokolls lautete 0,1 mg/kg Midazolam i.v.

3.2.1 Zeitpunkt der Prämedikation

Den Patienten wurde noch auf Station die Prämedikation verabreicht, die Zeitdauer zwischen Prämedikation und Sedierungsbeginn im Herzkatheterlabor konnte nicht standardisiert werden. Sie war im Wesentlichen abhängig von der Transportzeit ins Herzkatheterlabor. Im Mittel erfolgte die Prämedikation 18 Minuten vor Sedierungsbeginn, mit einer Standardabweichung von 6,6 sowie den Extremwerten 5 und 40 Minuten.

Die Zeitspanne zwischen Prämedikation und Sedierungsbeginn unterschied sich nicht signifikant zwischen den verschiedenen Gruppen (Tab. 3.5)

	Alter<1J ASA1/2	Alter<1J ASA 3/4	Alter>1J ASA 1/2	Alter>1J ASA 3/4	Gesamt
Mittelwert	18	17	19	15	18
SD	6	5	7		7
MIN	10	10	5	5	5
MAX	30	25	40	40	40

Tab. 3.5: Zeitpunkt der Prämedikation in Minuten

Abb. 3.2 gibt Auskunft über die Dauer zwischen Prämedikation auf Station und Sedierungsbeginn im Herzkatheterlabor für 63 der 65 Patienten. 2 Patienten erhielten keine Prämedikation. Man erkennt eine Gauß-ähnliche Verteilung, 42 von 62 Patienten wurden zwischen 15 und 25 Minuten vor Sedierungsbeginn prämediziert.

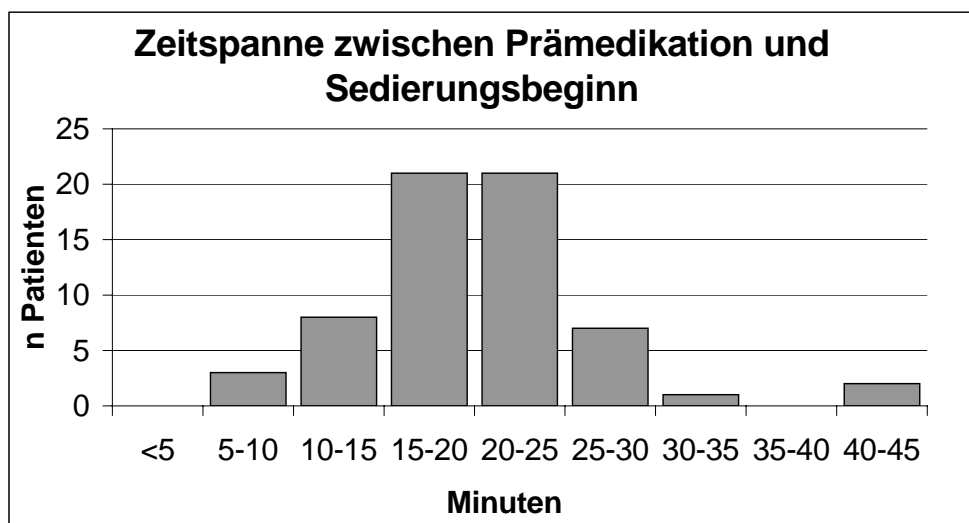


Abb. 3.2: Zeitspanne zwischen Prämedikationszeitpunkt und Sedierungsbeginn für alle Patienten

3.2.2 *Verwendete Midazolamdosis*

Die verwendete Dosierung von Midazolam wurde untersucht. Das Studienprotokoll sah vor, dass der behandelnde Arzt aus medizinischen Gründen auf die Prämedikation verzichten konnte. In 5 Fällen wurde aufgrund früherer Unverträglichkeit auf Midazolam verzichtet. Zwei Patienten erhielten keine Prämedikation, drei Patienten erhielten Phenobarbital. Somit erhielten 60 Kinder eine Prämedikation mit Midazolam. Die mittlere Midazolamdosis betrug 0,09 mg/kg mit einer Standardabweichung von 0,01 sowie einer Spannweite zwischen 0,04 mg/kg und 0,11 mg/kg.

Die mittlere Midazolamdosis lag in allen Gruppen sehr nahe an der empfohlenen Dosis von 0,10 mg/kg i.v. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen lagen nicht vor.

	Alter<1J ASA1/2	Alter<1J ASA 3/4	Alter>1J ASA 1/2	Alter>1J ASA 3/4	Gesamt
Mittelwert	0,10	0,09	0,09	0,08	0,09
SD	0,01	0,10	0,01		0,01
MIN	0,07	0,08	0,04	0,05	0,04
MAX	0,11	0,10	0,11	0,10	0,11

Tab. 3.6: Midazolamdosisierung mg/kg KG

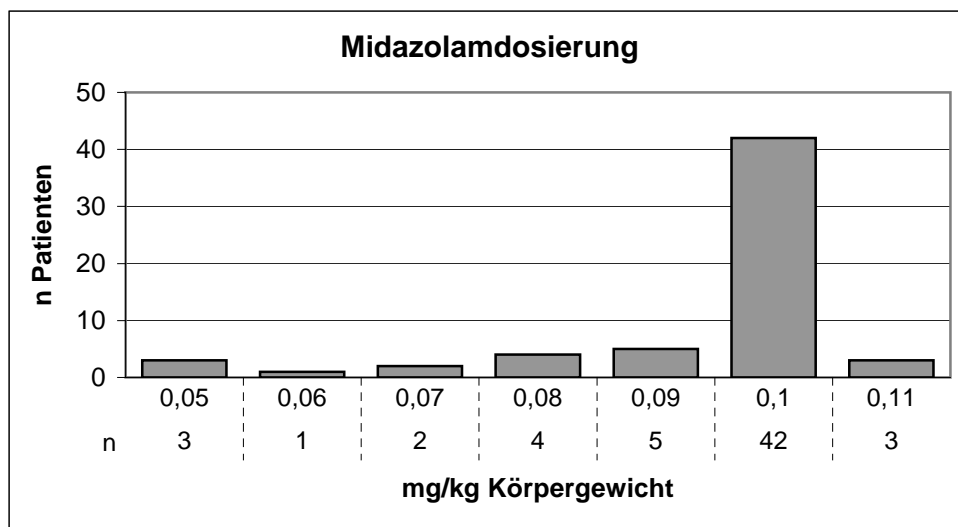


Abb. 3.3: Verteilung der Midazolamdosis bei allen untersuchten Patienten

42 von 60 Kinder erhielten die empfohlene Dosierung von 0,1 mg/kg KG i.v. Weitere 8 Patienten wurden mit 0,09 bzw. 0,11 mg/kg KG Midazolam prämediziert. Bei 10 Kindern wurde eine niedrigere Midazolamdosis zwischen 0,05 und 0,08 mg/kg KG i.v. verabreicht. (Abb. 3.3)

3.3 Sedierung

3.3.1 Dauer der Sedierung

Die Dauer der Sedierung war abhängig von der Zeit bis zur erfolgreichen Punktion der Femoralarterie und/oder Femoralvene, der Dauer der durchzuführenden Herzkatheteruntersuchung sowie der Durchführung einer Intervention.

Bei allen untersuchten Kindern betrug die Sedierungsdauer im Mittel 107 Minuten bei einer Standardabweichung von 35 sowie den Extremwerten von 43 Minuten und 225 Minuten.

Die mittlere Sedierungsdauer der verschiedenen Gruppen lag zwischen 95 Minuten und 107 Minuten. Die mittlere Sedierungsdauer mit Standardabweichung sowie die Extremwerte in den verschiedenen Gruppen können Tabelle 3.7 entnommen werden. Die Sedierungsdauer der beeinträchtigten Säuglinge ist im Mittel kürzer als diejenige der unbeeinträchtigten Säuglinge. Ein signifikanter Unterschied besteht jedoch nicht. Abbildung 3.4 gibt Auskunft über die Verteilung der Sedierungsdauer aller Patienten.

	Alter<1J ASA1/2	Alter<1J ASA 3/4	Alter>1J ASA 1/2	Alter>1J ASA 3/4	Gesamt
Mittelwert	106,3	94,7	106,9	144,0	107,0
SD	38,4	19,2	34,7		35,0
MIN	64,0	75,0	43,0	135,0	43,0
MAX	225,0	121,0	201,0	153,0	225,0

Tab 3.7: Sedierungsdauer in den verschiedenen Gruppen (Minuten)

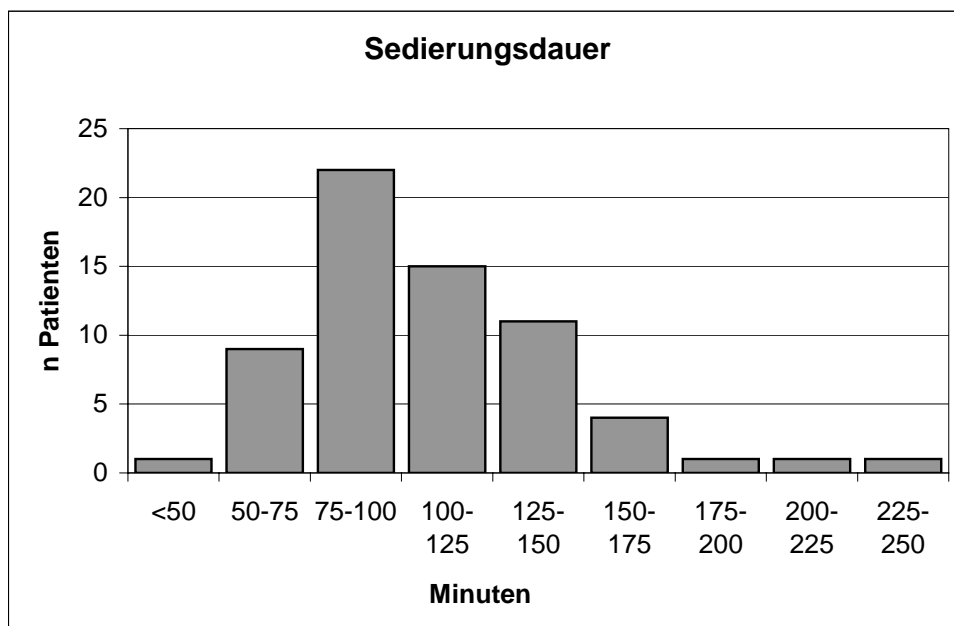


Abb. 3.4: Verteilung der Sedierungsdauer in Minuten

3.3.2 Sedierungsdauer bei interventionellen/diagnostischen Eingriffen

Bei 12 von 65 Kindern wurde ein interventioneller Eingriff durchgeführt. Die mittlere Sedierungsdauer hierzu betrug 132 Minuten verglichen mit 101 Minuten für diagnostische Herzkatheter.

	Interventioneller Herzkatheter	Diagnostischer Herzkatheter
Anzahl	12	53
Mittelwert	132min	101min
SD	25	34
Min	94min	43min
Max	115min	225min

Tab 3.8: Interventionelle und diagnostische Herzkatheter

Die durchgeführten Interventionen umfassten 3 Biopsien (1x bei V.a. Kardiomyopathie, 2x bei Z.n. Herztransplantation), 4 Verschlüsse eines persistierenden Ductus Boltalli mittels Coil, 1 Coil-Verschluss von aortopulmonalen Kollateralen. Bei einem Kind wurde eine Ballonatrioseptostomie (Rashkind-Manöver) durchgeführt, 2 Patienten erhielten eine Ballonvalvuloplastie der Pulmonalklappe und bei einem Kind wurden beide Pulmonalarterienäste dilatiert.

3.3.3 Einschlafzeit

Die Dauer zwischen Beginn der Infusion von Propofol und Remifentanil bzw. der ersten Propofolbolusgabe und dem Erreichen des Tiefschlafes wurde registriert.

Die kürzeste Zeit bis zum Einschlafen betrug 2 Minuten, die längste 35 Minuten. Der Mittelwert lag bei 14,0 Minuten mit einer Standardabweichung von 6,2.

Die mittlere Einschlafzeit der unbeeinträchtigten Kinder ist mit 13 Minuten kürzer als die mittleren Einschlafzeiten der anderen Gruppen. Die Unterschiede bezüglich der mittleren Einschlafzeit zwischen den verschiedenen Gruppen sind nicht signifikant (Tab. 3.9, Abb. 3.5).

	Alter<1J ASA1/2	Alter<1J ASA 3/4	Alter>1J ASA 1/2	Alter>1J ASA 3/4	Gesamt
Mittelwert	15,7	15,0	13,0	16,0	14,0
SD	6,0	5,7	6,3		6,2
MIN	7,0	6,0	2,0	12,0	2,0
MAX	25,0	25,0	35,0	20,0	35,0

Tab. 3.9: Einschlafzeit in Minuten

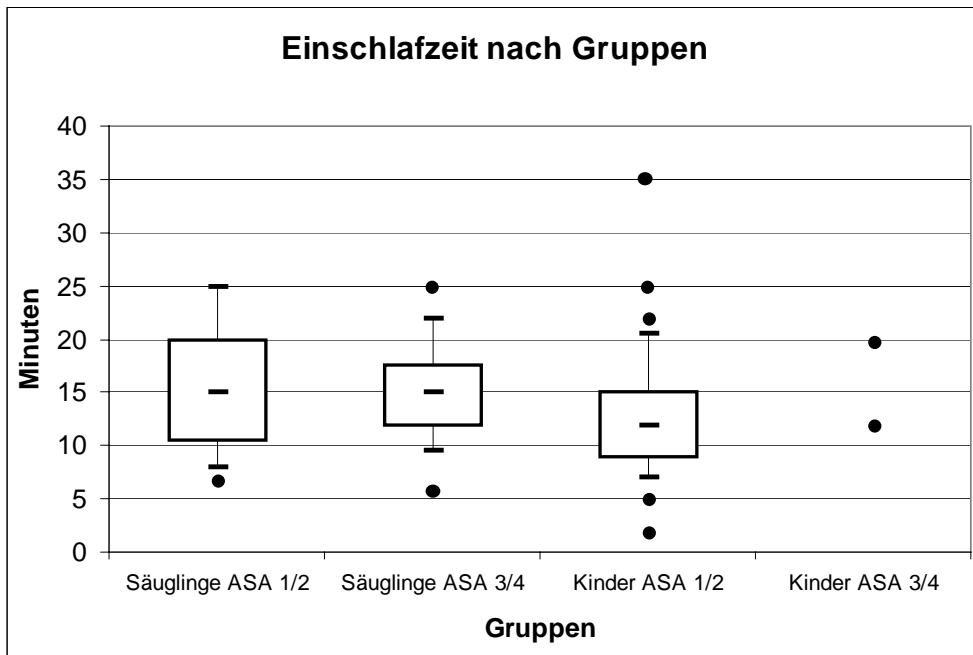


Abb. 3.5: Verteilung der Einschlafzeit (in Minuten) nach Gruppen

64 von 65 Kindern waren innerhalb von 30 Minuten eingeschlafen, lediglich in einem Fall dauerte es 35 Minuten bis Erreichen des Tiefschlafes. Mehr als 2/3 der Patienten erreichten innerhalb von 20 Minuten den Schlafzustand (Abb. 3.6)

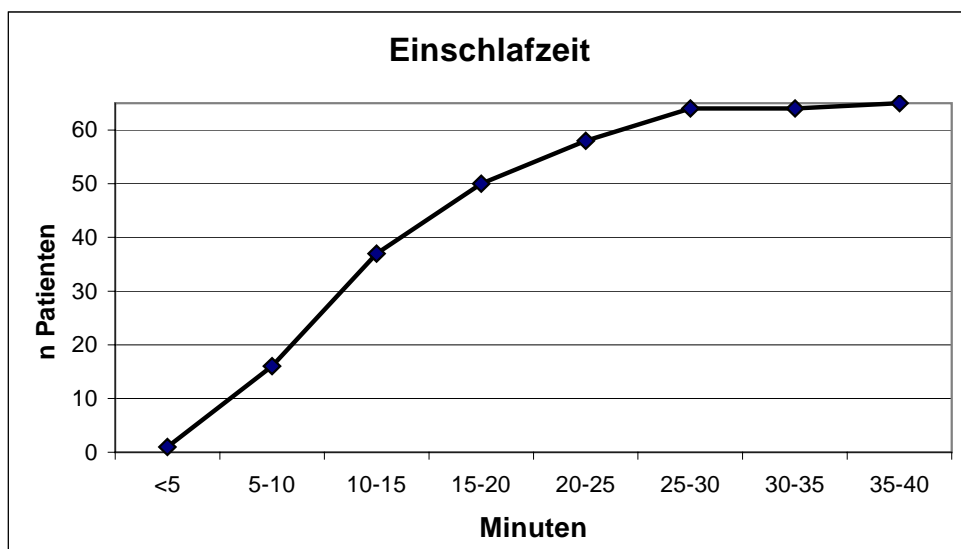


Abb. 3.6: Verteilung der kumulativen Einschlafzeit für alle Patienten

3.3.4 Aufwachzeit

Die Zeit zwischen Beendigung der Applikation von Propofol und Remifentanyl und Erreichen eines Vigilanzzustandes mit weiten Pupillen und wenigstens passageren Wachzuständen wurde bei 60 von 65 Kindern ermittelt. Sie betrug im Mittel 18,8 Minuten mit einer Standardabweichung von 23,6 sowie den Extremwerten 0 Minuten und 135 Minuten. Bei 5 Kindern wurde der Zeitpunkt der Erwachens nicht erfasst (Abb. 3.7, Tab. 3.10).

3 der Kinder waren unmittelbar bei Beendigung der Infusion wach. Bei 6 von 60 Patienten dauerte die Aufwachphase länger als 50 Minuten. Die längste Aufwachzeit betrug 135 Minuten.

Die mittlere Aufwachzeit in den verschiedenen Gruppen war deutlich unterschiedlich, die Streuung innerhalb der Gruppen jedoch sehr groß. Ein signifikanter Unterschied der mittleren Aufwachzeit zwischen den Gruppen besteht nicht.

	Alter<1J ASA1/2	Alter<1J ASA 3/4	Alter>1J ASA 1/2	Alter>1J ASA 3/4	Gesamt
Mittelwert	18,2	33,0	17,5	5,0	18,8
SD	19,7	46,2	18,8		23,6
MIN	0,0	0,0	5,0	0,0	0,0
MAX	83,0	135,0	95,0	10,0	135,0

Tab. 3.10: Aufwachzeit nach Gruppen in Minuten

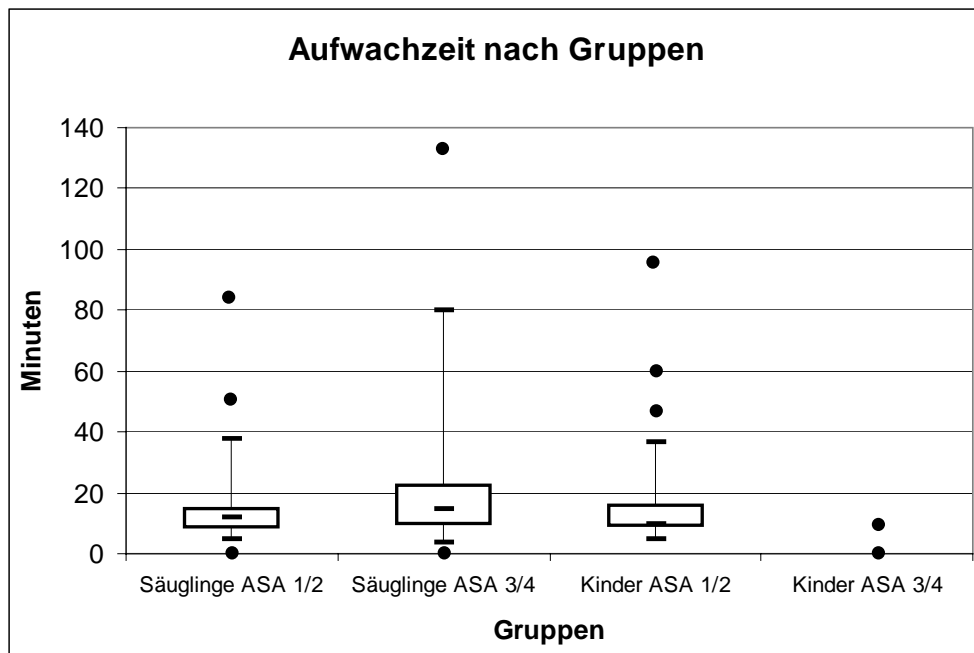


Abb. 3.7: Verteilung der Aufwachzeiten (in Minuten) nach Gruppen

3.3.5 Zeit bis zur Normalisierung der Pupillenweite

Es wurde untersucht wie lange es nach Beendigung der Propofol- und Remifentanilgabe dauerte bis sich die Pupillenweite der Kinder normalisierte. Die Pupillenweite der Patienten wurde durch den sedierenden Arzt subjektiv beurteilt und die Zeit bis zur Normalisierung notiert. Diese betrug im Mittel aller Kinder 8,6 Minuten bei einer Standardabweichung von 4,9 sowie den Extremwerten 0 und 20 Minuten. Tabelle 3.11 gibt Auskunft über die Zeitdauer der Pupillennormalisierung in den verschiedenen Gruppen. Obwohl sich die Pupillen der älteren Kinder im Mittel schneller weiteten, liegen die Mittel- sowie Extremwerte der verschiedenen Gruppen sehr nahe beisammen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen besteht nicht.

Abbildung 3.8 zeigt, dass nach 7 Minuten 50% und nach 20 Minuten alle Patienten wieder normal weite Pupillen hatten, der Kurvenverlauf der verschiedenen Gruppen unterscheidet sich weder untereinander noch im Vergleich zu Gesamtkollektiv wesentlich (Abb. 3.9).

	Alter<1J ASA1/2	Alter<1J ASA 3/4	Alter>1J ASA 1/2	Alter>1J ASA 3/4	Gesamt
Mittelwert	9,4	9,6	8,3	5,0	8,6
SD	4,5	6,7	4,7		4,9
MIN	3,0	3,0	0,0	0,0	0,0
MAX	20,0	20,0	20,0	10,0	20,0

Tab. 3.11: Zeit bis zur Normalisierung der Pupillenweite nach Gruppen in Minuten

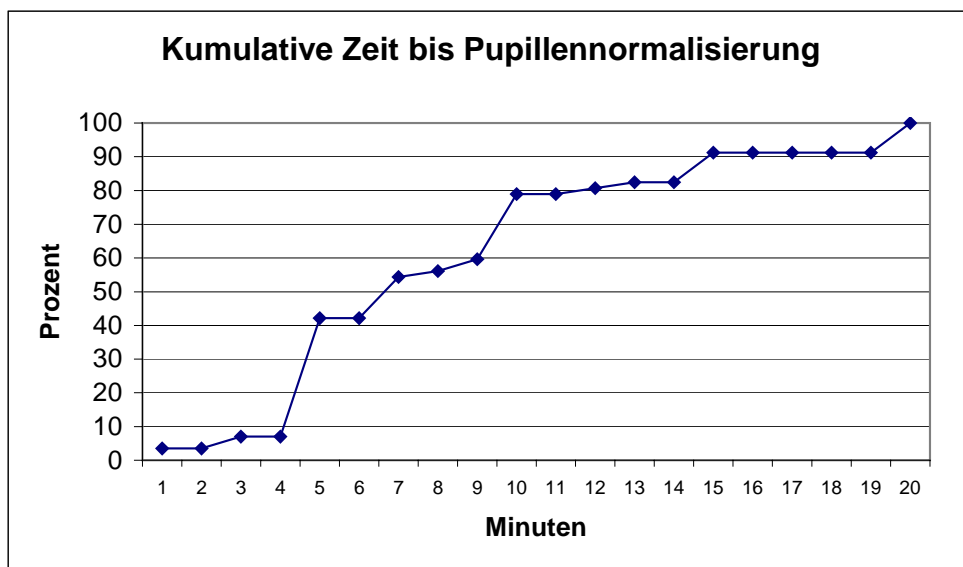


Abb. 3.8: Kumulative Zeitdauer bis zur Normalisierung der Pupillenweite im Gesamtkollektiv

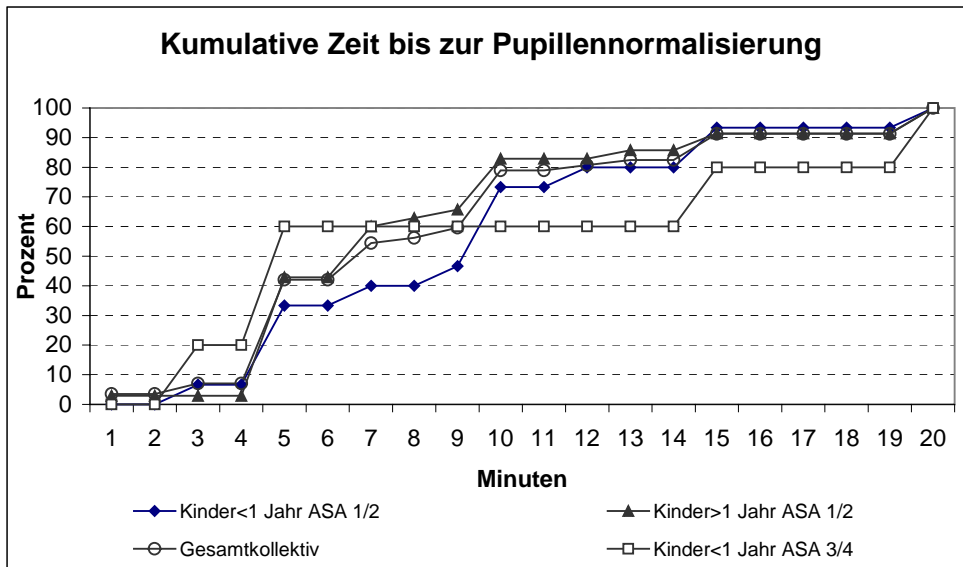


Abb. 3.9: Kumulative Zeitdauer bis zur Normalisierung der Pupillenweite nach Gruppen

3.4. Propofolregime

3.4.1 Propofolbolusgabe zur Einleitung der Sedierung

Die bis zum Erreichen des Tiefschlafes verabreichte Bolusdosis an Propofol wurde untersucht. Das Studienprotokoll empfahl einen Propofol-Bolus von 1 mg/kg KG i.v. zu Beginn und je nach Wirkung wiederholte Propofol-Bolus-Gaben von 0,5 – 1 mg/kg KG i.v. Die Patienten erhielten Bolusgaben von bis zu 3,04 mg/kg i.v. Der Mittelwert betrug 1,45 mg/kg mit einer Standardabweichung von 0,79.

Die mittlere Propofolbolusdosis in der Gruppe der beeinträchtigten Säuglinge lag mit 1,03 mg/kg KG niedriger als in den Gruppen der unbeeinträchtigten Säuglinge (1,62 mg/kg KG) sowie der Patienten älter als 1 Jahr (1,44 bzw. 1,52 mg/kg/KG). Die Streuung innerhalb der Gruppen war jedoch hoch (Abb. 3.11, Tab. 3.12). Der Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen war nicht signifikant.

	Alter < 1J ASA 1/2	Alter < 1J ASA 3/4	Alter > 1J ASA 1/2	Alter > 1J ASA 3/4	Gesamt
Mittelwert	1,62	1,03	1,44	1,52	1,45
SD	0,96	0,77	0,66		0,79
MIN	0,00	0,45	0,00	0,50	0,00
MAX	3,04	2,86	3,00	2,53	3,04

Tab. 3.12: Propofolbolusgabe mg/kg KG i.v. nach Gruppen

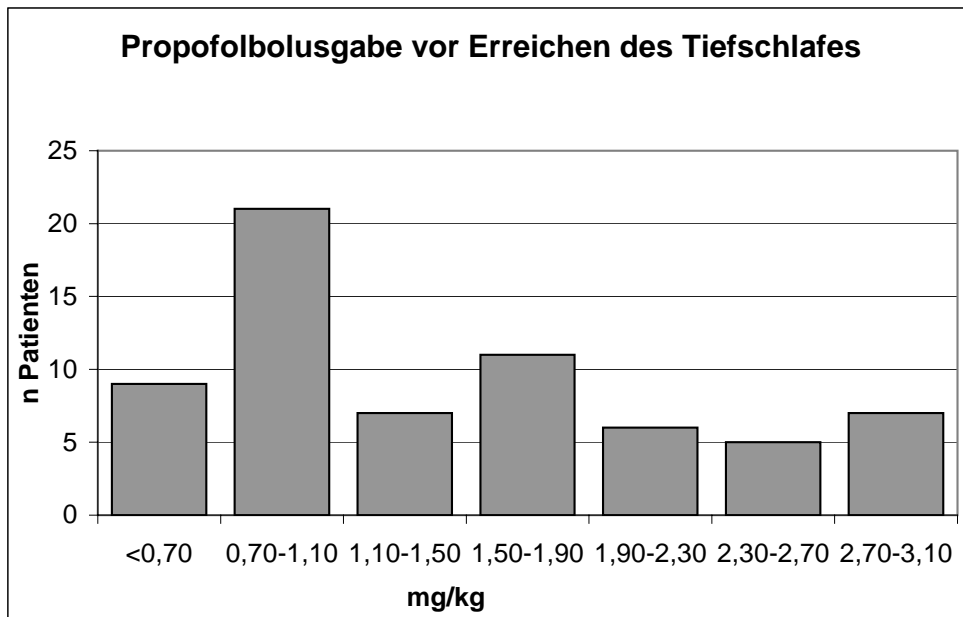


Abb. 3.10: Kumulative Propofolbolusgabe vor Erreichen des Tiefschlafes

Wie aus Abbildung 3.10 ersichtlich besteht bei einem Maximum zwischen 0,70 mg/kg und 1,10 mg/kg eine weite Streuung der verabreichten Bolusdosis an Propofol.

Diese Streuung bestätigt sich auch bei separater Betrachtung der verschiedenen Gruppen. (Abb. 3.11).

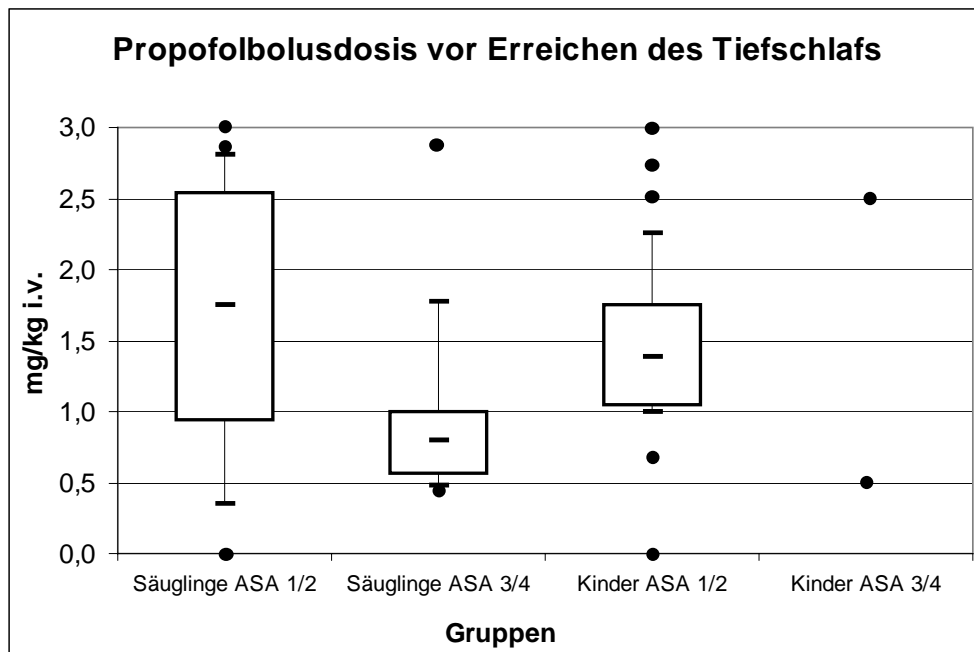


Abb. 3.11: Verteilung der Propofolbolusdosis (mg/kg i.v.) vor Erreichen des Tiefschlafes nach Gruppen

3.4.2 Propofolinfusion zur Einleitung der Sedierung ohne Bolusgabe

Zeitgleich mit der Propofolbolusgabe wurde mit der kontinuierlichen Gabe begonnen. Die im Perfusor verabreichte Dosis wurde protokolliert. Aus den entsprechenden Werten wurde die mittlere infundierte Dosis bis zum Erreichen des Tiefschlafes errechnet. Das Studienprotokoll empfahl eine initiale Dosierung von 5 mg/kg/h (=0,083 mg/kg/min). Die verabreichte Dosis bis zum Erreichen des Tiefschlafes lag im Gesamtkollektiv zwischen 0,02 und 0,18 mg/kg/min, bei einem Mittelwert von 0,09 mg/kg/min sowie einer Standardabweichung von 0,02.

	Alter<1J ASA1/2	Alter<1J ASA 3/4	Alter>1J ASA 1/2	Alter>1J ASA 3/4	Gesamt
Mittelwert	0,09	0,09	0,09	0,07	0,09
SD	0,01	0,03	0,02		0,02
MIN	0,07	0,05	0,02	0,03	0,02
MAX	0,11	0,14	0,18	0,11	0,18

Tab. 3.13: Propofolinfusion ohne Bolusgabe in mg/kg KG/min i.v. nach Gruppen

Die mittlere Propofoldosis lag in allen Gruppen nahe bei der empfohlenen Dosierung von 0,083 mg/kg/min i.v. Man erkennt einen deutlichen Gipfel der Propofoldosis um die empfohlene Dosierung (Abb. 3.12). Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bestehen nicht (Tab. 3.13, Abb. 3.13).

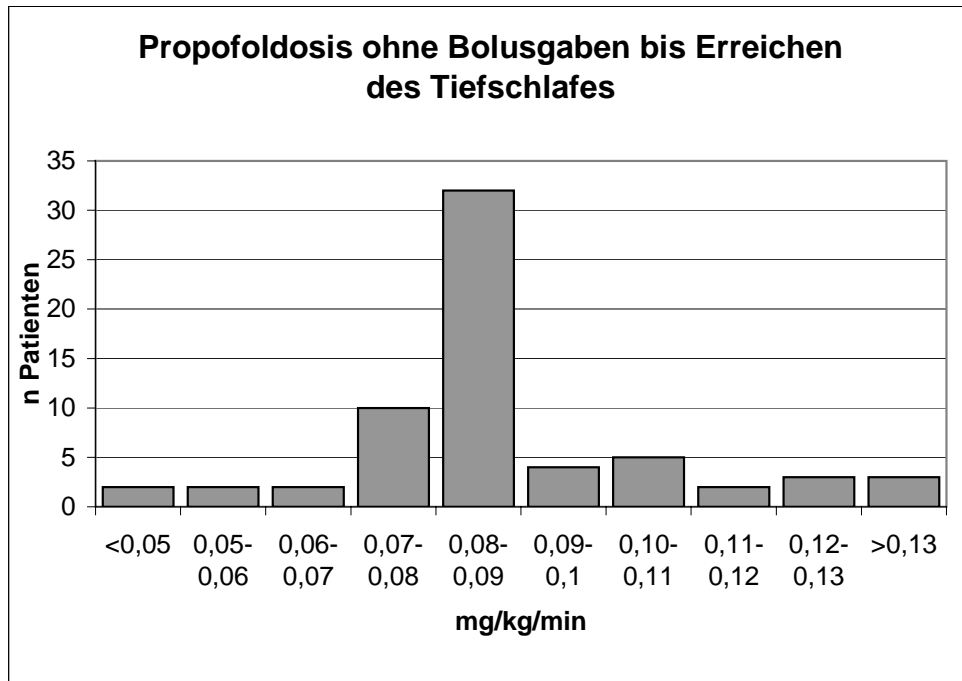


Abb. 3.12: Propofoldosis mg/kg/min bis Erreichen des Tiefschlafes ohne Bolusgaben

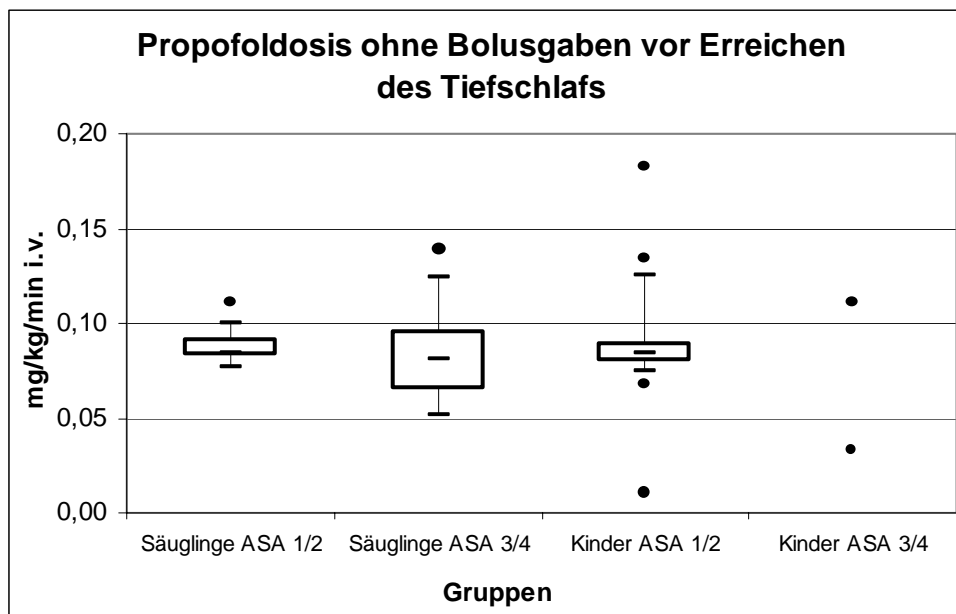


Abb. 3.13: Verteilung der Propofoldosis (in mg/kg/min i.v.) nach Gruppen

3.4.3 Gesamtpropofoldosis vor Erreichen des Tiefschlafes

Die bis zum Erreichen des Tiefschlafes verabreichte kumulative Propofoldosis wurde untersucht. Im Mittel wurden 2,7 mg/kg Propofol bis Erreichen des Tiefschlafes verabreicht, die Standardabweichung lag bei 1,4, die niedrigste Dosis betrug 0,8 mg/kg, die höchste Dosis lag bei 6,0 mg/kg (Tab. 3.14, Abb. 3.14).

Beeinträchtigte Säuglinge erhielten im Mittel weniger Propofol bis Eintreten des Tiefschlafes als unbeeinträchtigte Säuglinge und Kinder (Tab. 3.14, Abb. 3.15). Ein signifikanter Unterschied der verabreichten Propofoldosis zwischen den verschiedenen Gruppen besteht nicht.

	Alter<1J ASA1/2	Alter<1J ASA 3/4	Alter>1J ASA 1/2	Alter>1J ASA 3/4	Gesamt
Mittelwert	3,0	2,3	2,7	2,7	2,7
SD	1,2	1,5	1,3		1,4
MIN	1,3	1,2	0,8	0,8	0,8
MAX	5,1	5,7	6,0	4,6	6,0

Tab. 3.14: Gesamtpropofoldosis bis zum Erreichen des Tiefschlafes in mg/kg nach Gruppen

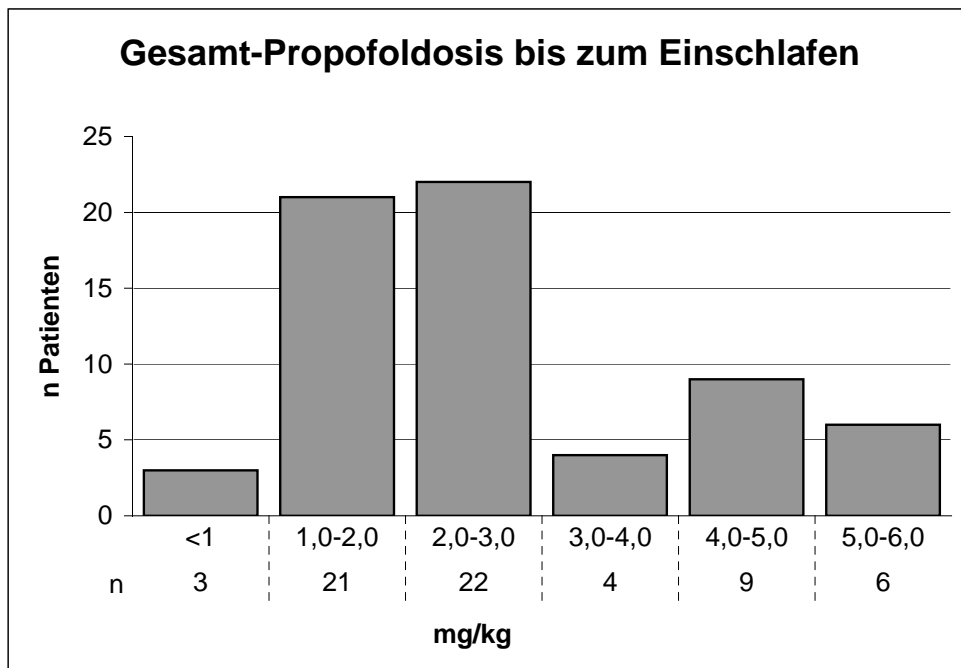


Abb. 3.14: Kumulative Propofolinfusion bis zum Erreichen des Tiefschlafes in mg/kg

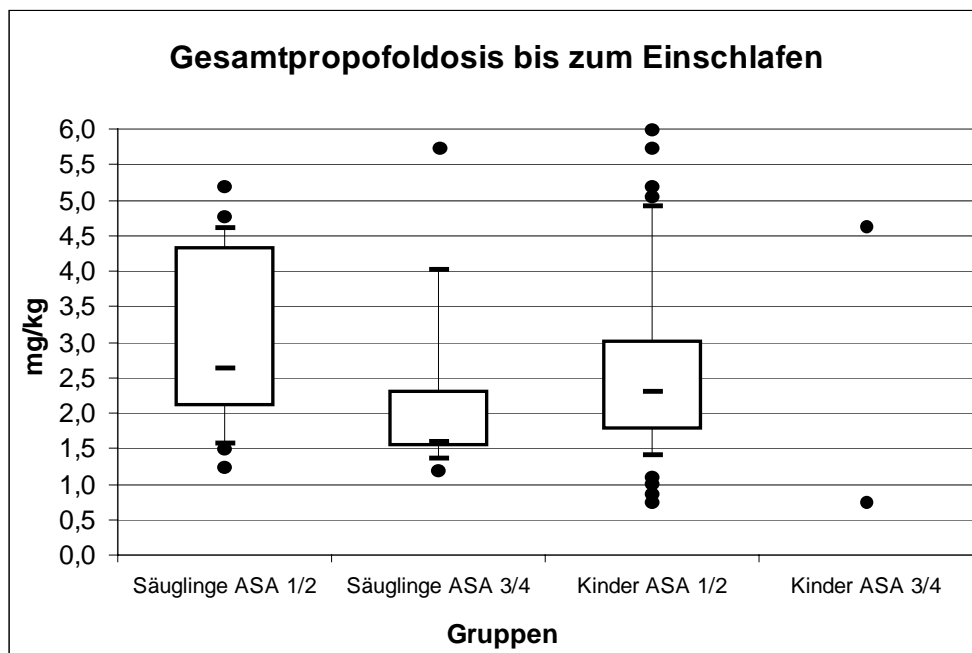


Abb. 3.15: Verteilung der Gesamtpropofoldosis (in mg/kg i.v.) bis Erreichen des Tiefschlafes nach Gruppen

3.4.4 Propofolinfusion nach Erreichen des Tiefschlafes ohne Bolusgabe

Die im Perfusor verabreichte Dosis wurde protokolliert. Aus den entsprechenden Werten wurde die mittlere infundierte Dosis während des Tiefschlafes errechnet. Die nach Erreichen des Tiefschlafes verabreichte mittlere Propofoldosis betrug im Mittel 0,07 mg/kg/min mit einer Standardabweichung von 0,02 sowie den Extremwerten 0,02 und 0,15 mg/kg/min.

	Alter<1J ASA1/2	Alter<1J ASA 3/4	Alter>1J ASA 1/2	Alter>1J ASA 3/4	Gesamt
Mittelwert	0,07	0,06	0,08	0,04	0,07
SD	0,02	0,02	0,02		0,02
MIN	0,05	0,03	0,05	0,02	0,02
MAX	0,11	0,09	0,15	0,05	0,15

Tab. 3.15: Propofolinfusion mg/kg/min nach Erreichen des Tiefschlafes

Es fällt auf, dass Säuglinge im Mittel eine niedrigere Propofoldosis nach dem Einschlafen benötigten als unbeeinträchtigte Kindern älter als ein Jahr (Tab. 3.15). Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der infundierten Propofoldosis der beeinträchtigten Säuglinge und derjenigen der unbeeinträchtigten Kinder ($p=0,018$). Bei Vergleich der Säuglinge untereinander bzw. der unbeeinträchtigten Säuglingen mit den unbeeinträchtigten Kindern zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Streubreite der infundierten Propofoldosis ist in allen Gruppen relativ groß, eine Propofoldosis von 0,10 mg/kg/min musste lediglich bei 5 von 65 Kindern zur Gewährleistung einer adäquaten Sedierungstiefe überschritten werden (Ab. 3.16 und 3.17).

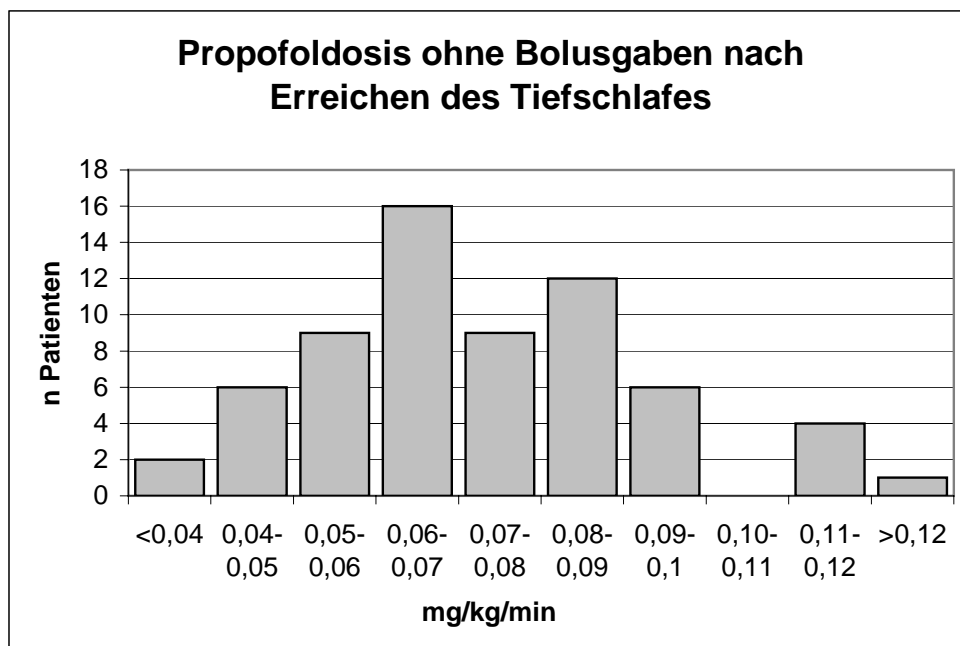


Abb. 3.16: Verteilung der Propofoldosis nach Erreichen des Tiefschlafes ohne Bolusgaben in mg/kg/min

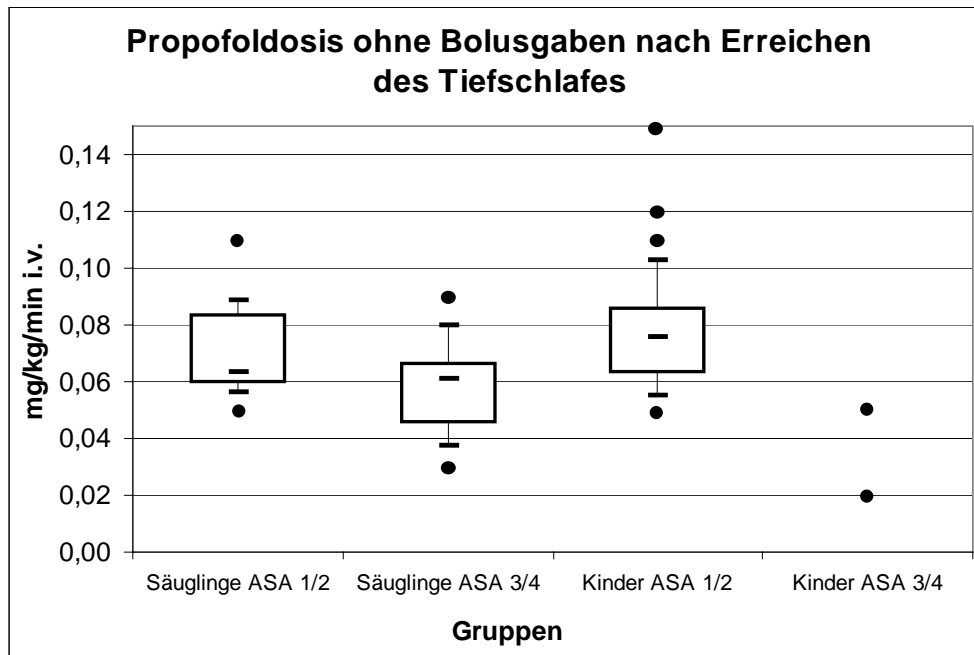


Abb. 3.17: Verteilung der Propofolbolusdosis nach Erreichen des Tiefschlafes nach Gruppen ohne Bolusgaben.

3.4.5 Veränderung der Propofoldosis nach Einschlafen

Die im Perfusor applizierte Propofoldosis vor und nach Erreichen des Tiefschlafes wurde den entsprechenden Bedürfnissen angepasst. Insgesamt konnte bei 47 von 65 Kindern die mittlere Propofoldosis nach Einschlafen reduziert werden, bei 18 Kindern musste sie erhöht werden. Im Mittel wurde nach Einschlafen der Kinder die Propofoldosis auf 84% der Ausgangsdosis reduziert, die Standardabweichung betrug 23,2%. Die Extremwerte lagen bei 25,9% und 137,9% der Ausgangsdosis (Tab. 3.16).

	Alter<1J ASA1/2	Alter<1J ASA 3/4	Alter>1J ASA 1/2	Alter>1J ASA 3/4	Gesamt
Mittelwert	80,5%	71,0%	90,0%	61,0%	84%
SD	19,0%	18,0%	24,0%		23,2%
MIN	59,4%	41,0%	25,9%	48,4%	25,9%
MAX	137,9%	95,0%	132,0%	73,5%	137,9%

Tab. 3.16: Veränderung der infundierten Propofoldosis nach Erreichen des Tiefschlafes in Prozent der Ausgangsdosis

Abbildung 3.19 zeigt, dass bei Säuglingen die Propofoldosis nach dem Einschlafen stärker reduziert werden konnte als bei älteren Kindern. Bei 3 von 25 Säuglingen (12%) wurde im Vergleich zu 15 von 40 Kindern älter als ein Jahr (37,5%) die Propofoldosis erhöht. Die unterschiedlich starke Veränderung zwischen den Gruppen ist nicht signifikant.

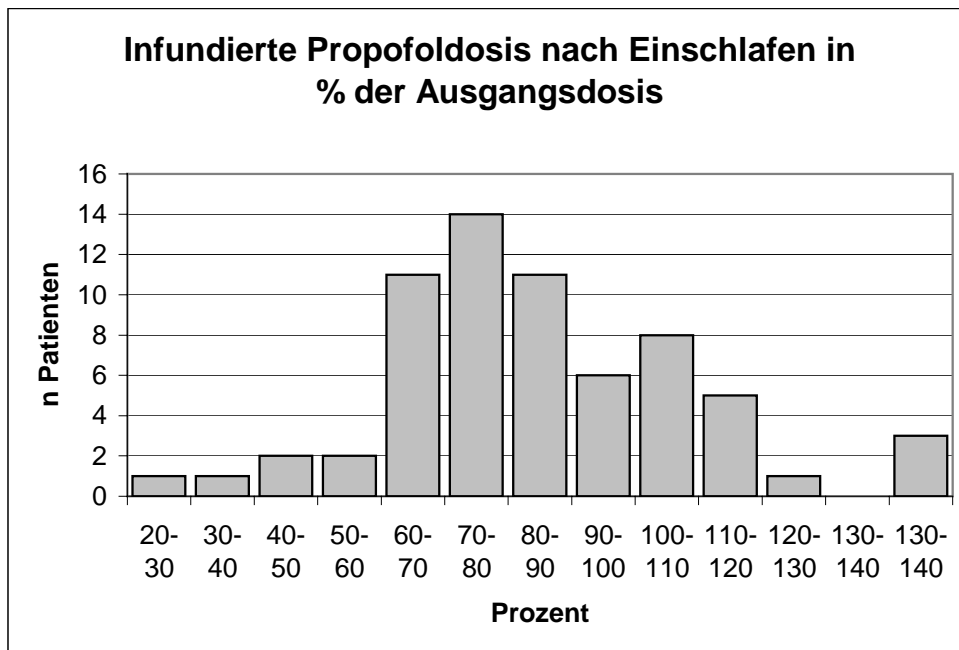


Abb. 3.18: Infundierte Propofoldosis nach Einschlafen in % der Ausgangsdosis

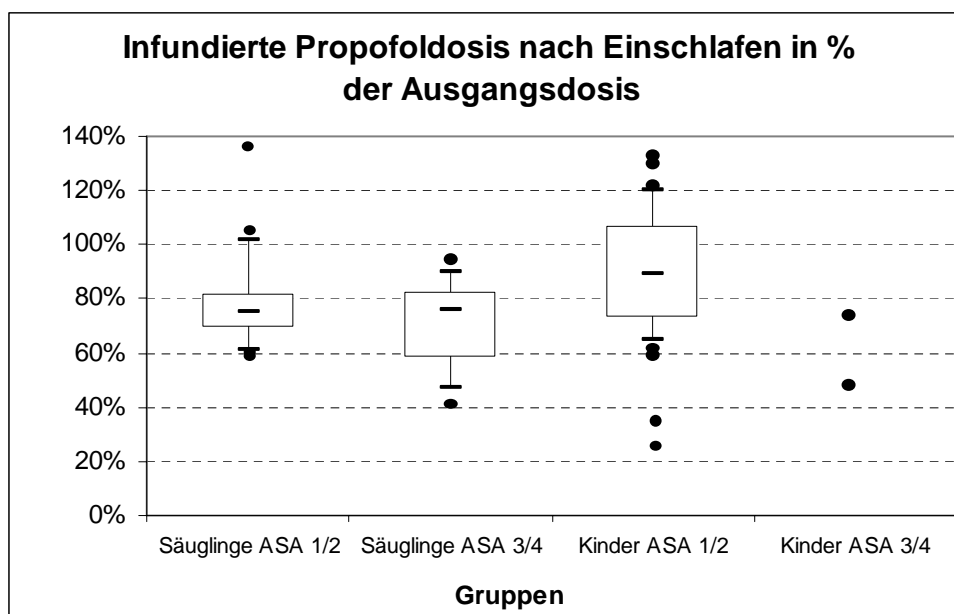


Abb. 3.19: Veränderung der infundierten Propofoldosis nach Einschlafen in % der Ausgangsdosis nach Gruppen

3.4.6 Propofolbolusgabe nach dem Einschlafen

Bei Anzeichen des Wachwerdens bestand neben der Erhöhung der infundierten Propofoldosis auch die Möglichkeit Propofolbolusgaben zu verabreichen. Insgesamt erhielten 17 von 65 Kinder nach dem Einschlafen Bolusgaben von Propofol. Dies betraf keines der Kinder oder Säuglinge der ASA Klassen 3 oder 4. 4 von 18 Säuglinge der ASA Klasse 1 oder 2 (entspricht

22,2%) erhielten Propofol als Bolus i.v. Im Vergleich dazu wurde Propofol bei 13 von 38 unbeeinträchtigten Kinder älter als ein Jahr verabreicht (entspricht 34,3 %)

	Alter<1J ASA1/2	Alter<1J ASA 3/4	Alter>1J ASA 1/2	Alter>1J ASA 3/4	Gesamt
	4/18 (22%)	0/7 (0%)	13/38 (38%)	0/2 (0%)	17/65 (26%)
Mittelwert	1,36		0,98		1,07
SD	0,51		0,46		0,50
MIN	0,50		0,46		0,46
MAX	1,84		1,89		1,89

Tab. 3.17: Propofolbolusgaben nach dem Einschlafen nach Gruppen. Anzahl und Anteil der betroffenen Patienten in Prozent sowie Dosis in mg/kg i.v.

Unbeeinträchtigte Kinder älter als ein Jahr erhielten häufiger als unbeeinträchtigte Säuglinge Propofolbolusgaben. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der mittleren Dosierung bei Kindern (ASA 1/2) und derjenigen bei Säuglingen (ASA 1/2).

3.5 Remifentanilregime

3.5.1 Remifentanilinfusion vor Erreichen des Tiefschlafes

Das Studienprotokoll empfahl eine Anfangsdosierung von 0,04 µg/kg/min Remifentanil. Entsprechend der individuellen Wirkung sollte die Remifentanildosis im Verlauf der Untersuchung angepasst werden.

Die mittlere Remifentanildosis bis zum Erreichen des Tiefschlafes wurde untersucht.

	Alter<1J ASA1/2	Alter<1J ASA 3/4	Alter>1J ASA 1/2	Alter>1J ASA 3/4	Gesamt
Mittelwert	0,04	0,03	0,04	0,04	0,04
SD	0,003	0,010	0,010		0,006
MIN	0,03	0,02	0,02	0,03	0,02
MAX	0,05	0,04	0,5	0,05	0,05

Tab. 3.18: Mittlere Remifentanildosis in µg/kg/min bis Erreichen des Tiefschlafes

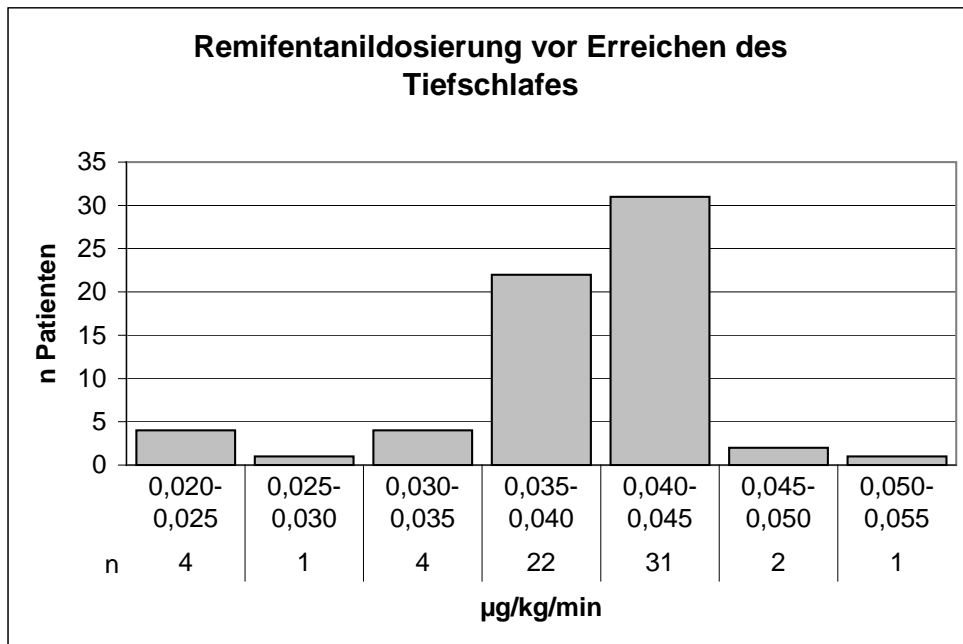


Abb. 3.20: Verteilung der mittleren Remifentanildosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) bis zum Erreichen des Tiefschlafes

Der Mittelwert der verabreichten Remifentanildosis bis zum Einschlafen lag für alle untersuchten Kinder bei $0,04 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ mit einer Standardabweichung von $0,006$ und einer Streubreite zwischen $0,020$ und $0,054 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. 53 von 65 Patienten erhielten eine Einleitungs-dosis zwischen $0,035$ und $0,045 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Remifentanil i.v. (Abb. 3.20). Auffallend ist eine niedrigere Dosierung von Remifentanil in der Gruppe der beeinträchtigten Säuglinge mit $0,03 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ gegenüber jeweils ca. $0,04 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ in den übrigen Gruppen. (Abb. 3.21). Dieser Unterschied ist signifikant ($p=0,006$).

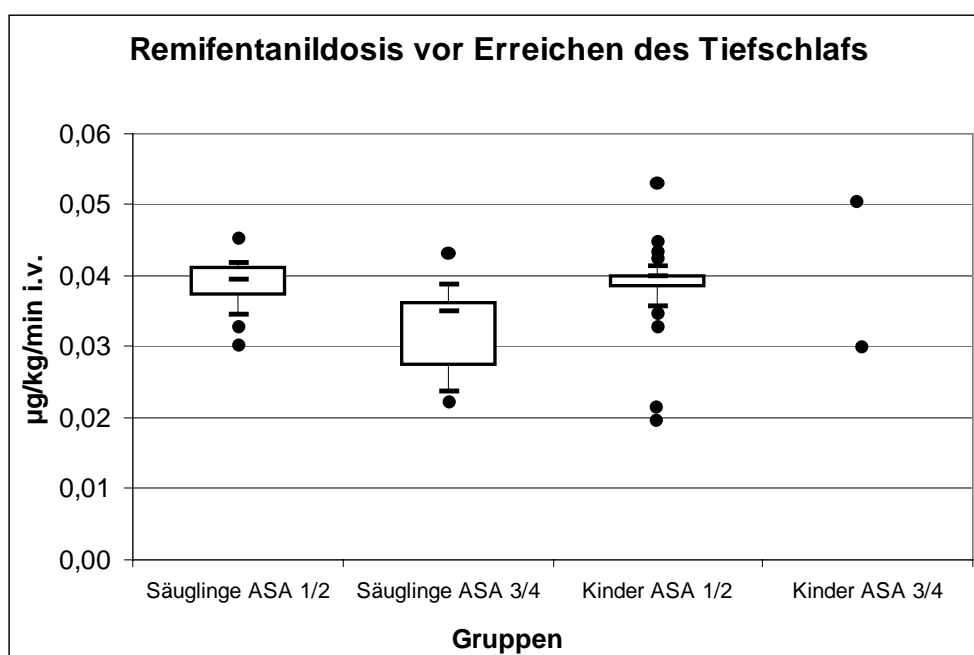


Abb. 3.21: Mittlere Remifentanildosis (in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) vor Erreichen des Tiefschlafes nach Gruppen

3.5.2 Remifentanilinfusion nach Erreichen des Tiefschlafes

Die mittlere Remifentanildosierung nach Erreichen des Tiefschlafes betrug 0,03 µg/kg/min mit einer Standardabweichung 0,009 und den Extremwerten 0,006 und 0,056 µg/kg/min. Die mittlere Dosierung in der Gruppe der beeinträchtigten Säuglinge (ASA Klasse 3 oder 4) liegt mit 0,02 µg/kg/min niedriger als in den übrigen Gruppen mit ca. 0,03 µg/kg/min. Auch der Maximalwert der beeinträchtigten Säuglinge erreicht nicht denjenigen der beiden anderen Gruppen (Tab. 3.19, Abb. 3.23).

	Alter<1J ASA1/2	Alter<1J ASA 3/4	Alter>1J ASA 1/2	Alter>1J ASA 3/4	Gesamt
Mittelwert	0,03	0,02	0,03	0,02	0,03
SD	0,01	0,01	0,01		0,01
MIN	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01
MAX	0,04	0,03	0,06	0,02	0,06

Tab. 3.19: Mittlere Remifentanildosis in µg/kg/min nach Erreichen des Tiefschlafes

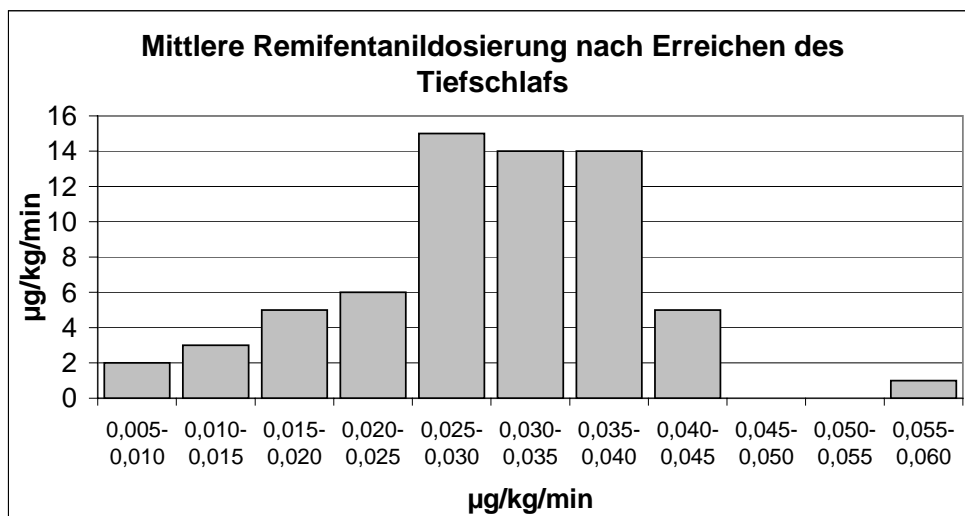


Abb. 3.22: Verteilung der mittleren Remifentanildosierung nach Erreichen des Tiefschlafes in µg/kg/min

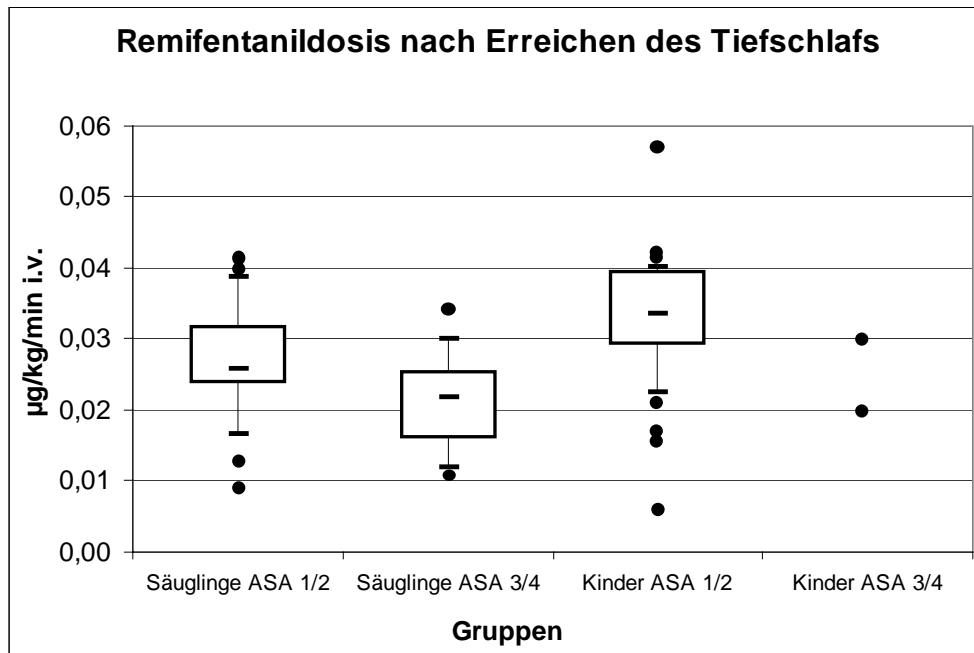


Abb. 3.23: Verteilung der mittleren Remifentanildosierung (in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) nach Erreichen des Tiefschlafes nach Gruppen

Obwohl die mittlere Remifentanildosis nach Erreichen des Tiefschlafes sich zwischen den Gruppen unterscheidet, zeigt lediglich der Vergleich von unbeeinträchtigten älteren Kindern (>1 Jahr) und beeinträchtigten Säuglingen einen signifikanten Unterschied ($p=0,003$). Bei Vergleich zwischen Säuglingen und älteren Kinder ohne Rücksicht auf die ASA Klassifizierung (Daten nicht tabellarisch dargestellt) zeigt sich, dass Säuglinge im Mittel mit $0,025 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ eine signifikant niedrigere Remifentanildosis erhielten als ältere Kinder (MW: $0,032 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

3.5.3 Veränderung der Remifentanildosis nach Einschlafen

Die Veränderung der Remifentanildosis nach Erreichen des Tiefschlafes im Vergleich zur Ausgangsdosis wurde untersucht.

Bei 57 von 65 Patienten konnte die Remifentanil-Dosis nach Erreichen des Tiefschlafes reduziert werden, bei 8 Kindern musste die Dosis erhöht werden. Alle betroffenen Kinder rekrutierten sich aus der Gruppe der über Einjährigen der ASA Klasse 1 oder 2.

Im Mittel wurde nach Einschlafen der Kinder die Remifentanildosis auf 78% der Ausgangsmenge reduziert, die Standardabweichung betrug 22,4%, mit den Extremwerten 15,0% und 142,0% der Ausgangsdosis.

Tabelle 3.20 gibt Auskunft über die Veränderung der Remifentanildosis nach Erreichen des Tiefschlafes im Vergleich zur Ausgangsdosis.

	Alter<1J ASA1/2	Alter<1J ASA 3/4	Alter>1J ASA 1/2	Alter>1J ASA 3/4	Gesamt
Mittelwert	69%	67%	85%	71%	78%
SD	20%	19%	22%		22%
MIN	26%	29%	15%	60%	15%
MAX	100%	89%	142%	82%	142%

Tab. 3.20: Remifentanildosis nach Erreichen des Tiefschlafes in Prozent der Ausgangsdosis

Verglichen mit der Reduktion der Remifentanildosis bei unbeeinträchtigten Kindern älter als 1 Jahr (im Mittel auf 85% der Ausgangsdosis) wurde bei den unbeeinträchtigten (69%) sowie beeinträchtigten (67%) Säuglingen die Dosis jeweils signifikant stärker reduziert ($p=0,011$ bzw. $0,046$).

Abbildung 3.24 zeigt, dass bei 57 von 65 Patienten die Remifentanildosierung nach Einschlafen reduziert werden konnte. Bei 6 von 65 Kindern musste die Remifentanildosis um weniger als 10% der Ausgangsdosis erhöht werden. Bei weiteren 2 Kindern musste die Remifentanildosis um mehr als 20% erhöht werden.

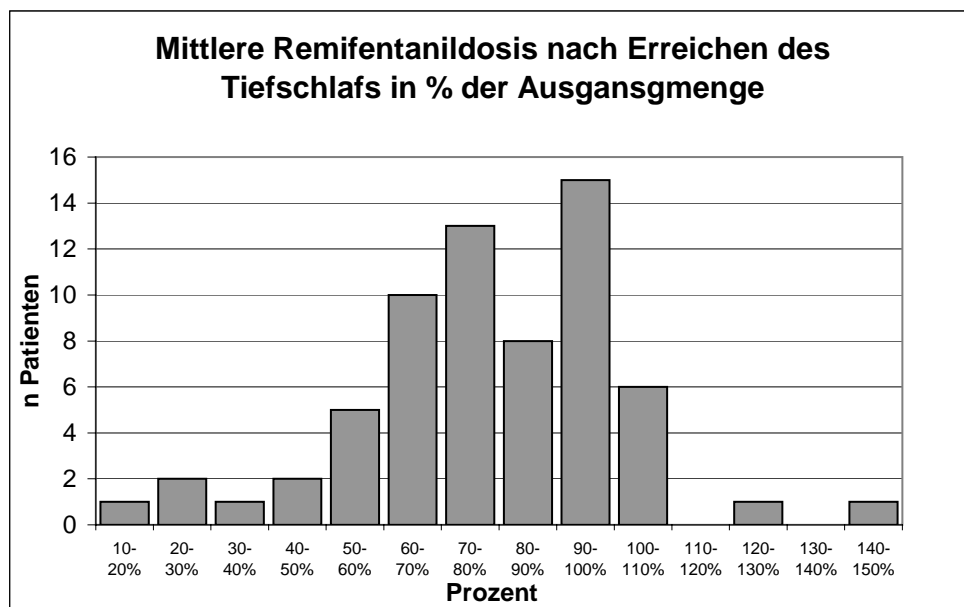


Abb. 3.24.: Mittlere Remifentanildosierung nach Erreichen des Tiefschlafes in Prozent der Dosierung vor Erreichen des Tiefschlafes

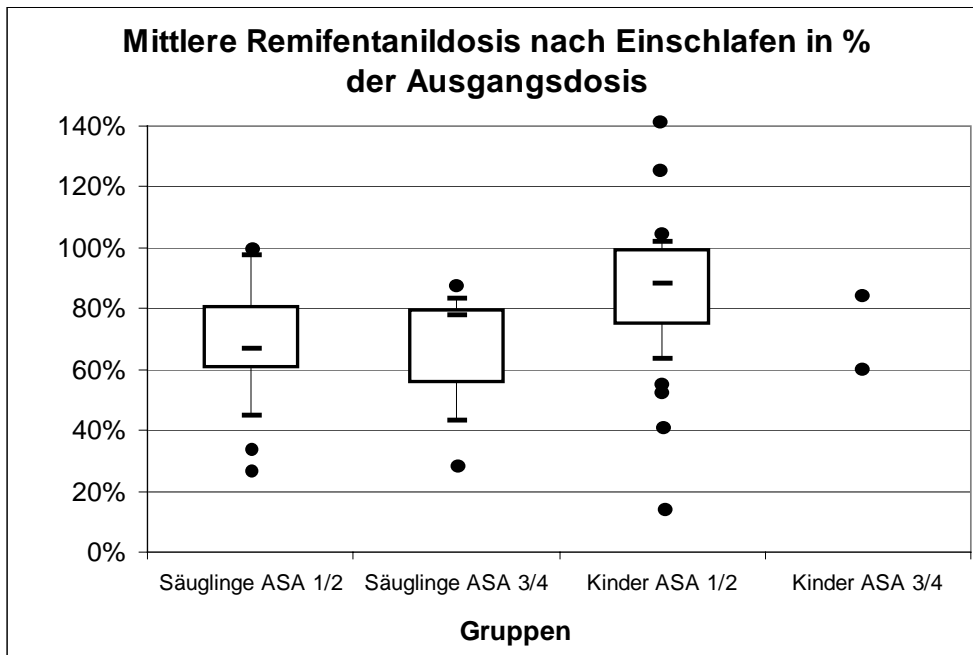


Abb. 3.25: Verteilung der mittleren Remifentanildosierung nach Erreichen des Tiefschlafes in Prozent der Ausgangsdosierung

3.6 Vitalparameter während der Sedierung

3.6.1 Verhalten des mittleren arteriellen Blutdrucks

Es wurde untersucht, ob es im Rahmen der Sedierung zu einem Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAD) kam.

Während der Sedierung wurde alle 5 Minuten, der MAD am Monitor abgelesen und notiert. Anschließend wurde aus den notierten Werten der Mittelwert berechnet. Dieser wurde mit dem vor Sedierungsbeginn registrierten MAD verglichen und als Abfall des mittleren MAD in Prozent des Ausgangs-MAD bestimmt. Die hierbei gewonnenen Werte sind Tabelle 3.21 sowie Abbildung 3.26 zu entnehmen.

Insgesamt fiel der mittlere MAD aller untersuchten Kinder im Mittel um 17% bei einer Standardabweichung von 10,7%. Der größte Abfall lag bei 34% des Ausgangs-MAD, bei drei untersuchten Kindern stieg der MAD um bis zu 25,8% des Ausgangswertes.

Gruppenbezogen zeigte sich der größte Abfall des mittleren MAD in der Gruppe der beeinträchtigten Säuglinge (ASA Klasse 3 oder 4) mit 21% im Vergleich zu ca. 16% bei den beiden anderen Gruppen (Abb. 3.27). Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant.

	Alter<1J ASA1/2	Alter<1J ASA 3/4	Alter>1J ASA 1/2	Alter>1J ASA 3/4	Gesamt
Mittelwert	15,6%	21,0%	16,0%	9,0%	17,0%
SD	12,6%	5,0%	10,0%		10,7%
MIN	-25,8%	16,0%	-13,3%	11,0%	-25,8%
MAX	29,9%	28,0%	34,0%	7,0%	34,0%

Tab. 3.21: Abfall des mittleren MAD während der Sedierung in Prozent des Ausgangswertes

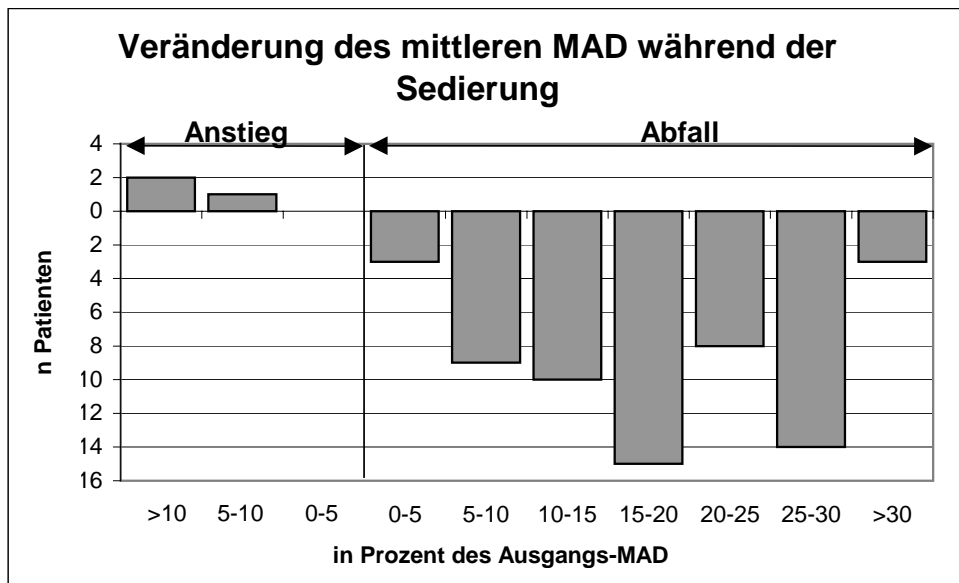


Abb. 3.26: Veränderung des mittleren MAD in Prozent des Ausgangs-MAD.

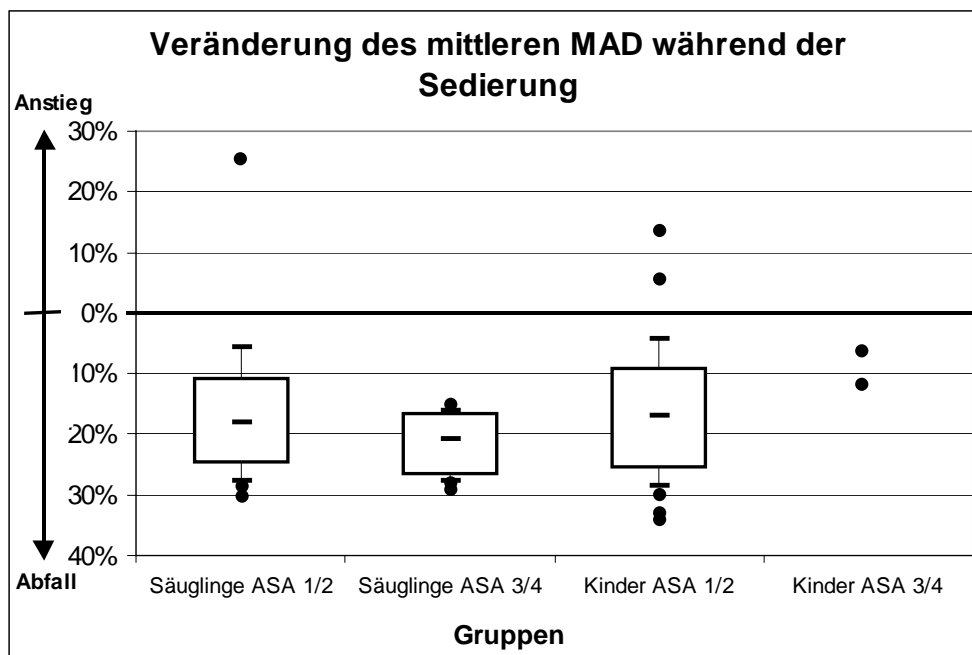


Abb. 3.27: Veränderung des mittleren MAD in Prozent des Ausgangs-MAD nach Gruppen

3.6.2 Verhalten der mittleren Herzfrequenz während der Sedierung

Die Herzfrequenz der Kinder wurde nach Sedierungsbeginn alle 5 Minuten registriert. Die gewonnenen Messwerte wurden gemittelt und mit den vor Sedierungsbeginn registrierten Werten verglichen. Bei 64 von 65 Kindern war ein Abfall der mittleren Herzfrequenz nach Sedierungsbeginn zu verzeichnen. Lediglich bei einem Kind älter als einem Jahr der ASA Klasse 1 und 2 kam es zu einem Anstieg der mittleren Herzfrequenz um 8% des Ausgangsfrequenz. Insgesamt fiel die mittlere Herzfrequenz aller Kinder während der

Sedierung um 13% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 7%. Der stärkste Abfall der mittleren Herzfrequenz betrug 28%.

Abbildung 3.28 zeigt, dass es lediglich bei einem Kind zu einem Anstieg der mittleren Herzfrequenz während der Sedierung kam. Bei allen anderen Patienten wurde ein Abfall von bis zu 28% der Ausgangsherzfrequenz registriert.

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen nicht.

	Alter<1J ASA1/2	Alter<1J ASA 3/4	Alter>1J ASA 1/2	Alter>1J ASA 3/4	Gesamt
Mittelwert	14%	15%	13%	11%	13%
SD	8%	6%	8%		7%
MIN	0%	5%	-8%	10%	-8%
MAX	27%	24%	28%	12%	28%

3.22: Abfall der mittleren Herzfrequenz während der Sedierung in Prozent des Ausgangswertes

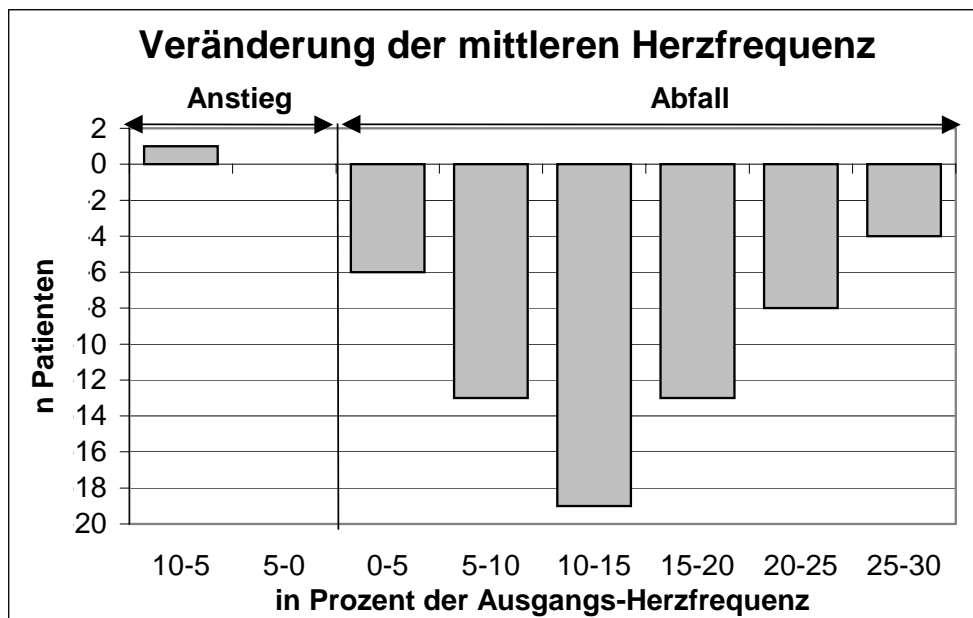


Abb. 3.28: Veränderung der mittleren Herzfrequenz in Prozent des Ausgangswertes.

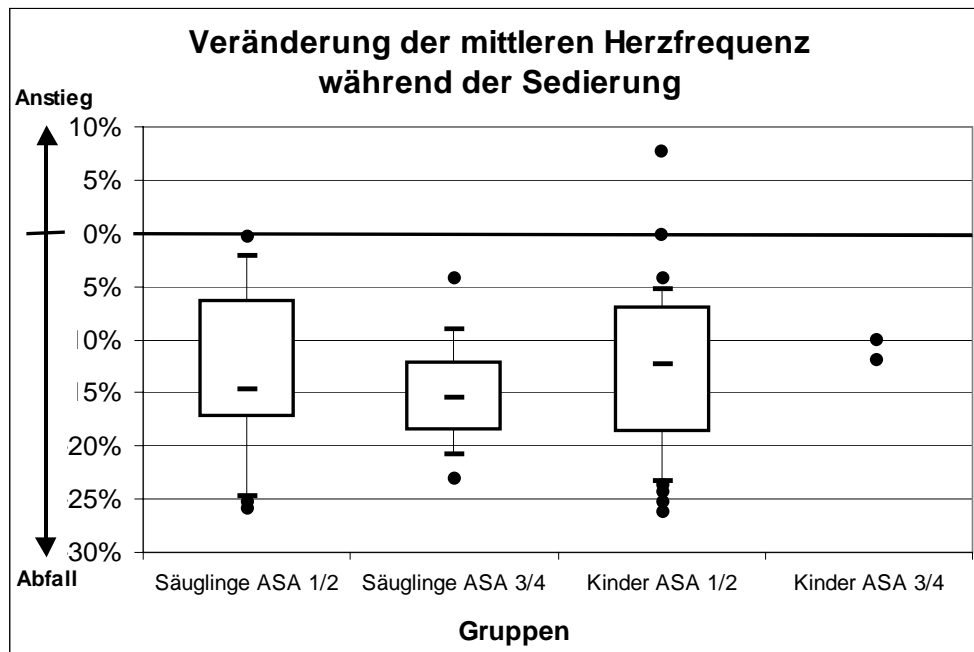


Abb. 3.29: Veränderung der mittleren Herzfrequenz in Prozent des Ausgangswertes nach Gruppen

3.6.3 Verhalten der transkutanen Sauerstoffsättigung vor und während der Sedierung

Das Verhalten der transkutan gemessenen Sauerstoffsättigung vor und während der Herzkatheteruntersuchung wurde untersucht. Die Sauerstoffsättigungswerte nach Sedierungsbeginn stellen den Mittelwert der alle 5 Minuten gemessenen transkutanen O₂-Sättigung dar.

Im Mittel betrug die Sauerstoffsättigung vor Sedierungsbeginn 95%. Da auch Kinder mit zyanotischen Vitien in die Untersuchung eingeschlossen wurden lag die Sauerstoffsättigung vor Sedierungsbeginn bei 5 Kindern unter 80%. 4 dieser Kinder hatten ein univentrikuläres Herz, bei einem lag eine Transposition der großen Gefäße mit Pulmonalstenose vor. Abb. 3.30 zeigt die transkutane Sauerstoffsättigung vor Untersuchungsbeginn. Um die Veränderung der Sauerstoffsättigung vergleichen zu können, wurde der absolute Anstieg bzw. Abfall der Sauerstoffsättigung ins Verhältnis zu den vor Sedierungsbeginn gemessenen Sättigungswerten gesetzt.

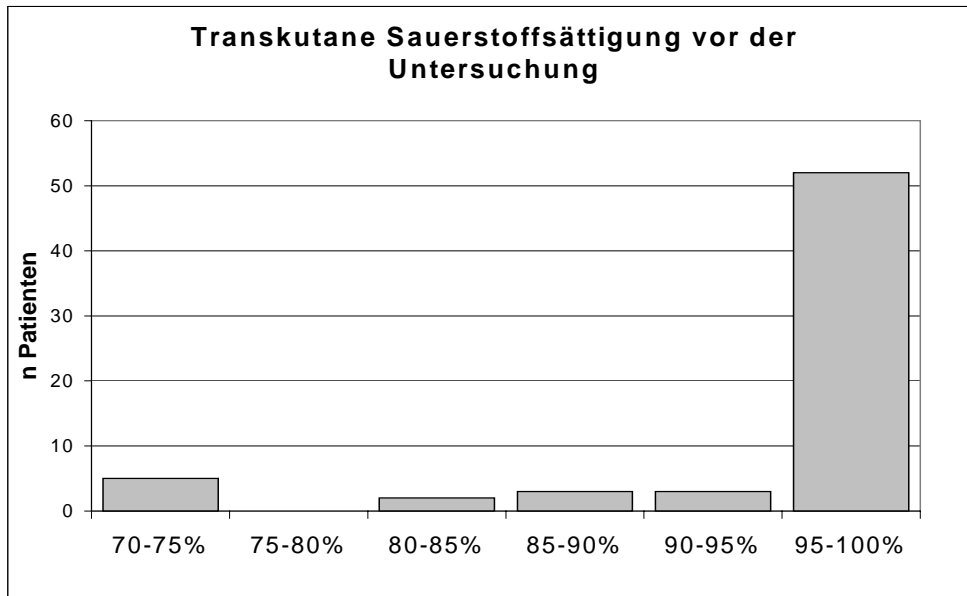


Abb. 3.30: Transkutane Sauerstoffsättigung vor Untersuchungsbeginn

	Alter<1J ASA1/2	Alter<1J ASA 3/4	Alter>1J ASA 1/2	Alter>1J ASA 3/4	Gesamt
Mittelwert	6%	6%	3%	4%	4%
SD	2%	5%	3%		4%
MIN	2%	2%	-10%	2%	-10%
MAX	10%	17%	7%	6%	17%

Tab. 3.23 : Abfall der transkutanen Sauerstoffsättigung im Tiefschlaf

Die Sauerstoffsättigung der Säuglinge fiel während der Sedierung im Mittel um ca. 6% ab, verglichen mit nur ca. 3-4% bei älteren Kindern. Dieser Unterschied war signifikant. Im Extremfall fiel die Sättigung um 17%, bei 4 über einjährigen Kindern war ein Sättigungsanstieg zu verzeichnen (Tab. 3.24).

Alter und Gewicht	Diagnose	Zyanose
1,1 Jahre/ 7 kg	DORV	Ja (SpO ₂ 74%)
2,6 Jahre/ 11,8 kg	DORV	Ja (SpO ₂ 70%)
3,6 Jahre/ 13,5 kg	Pulmonalatresie, MAPCAs	Ja (SpO ₂ 74%)
9,7 Jahre/23 kg	Pulmonale AV-Fistel	Ja (SpO ₂ 83%)

Tab. 3.24: Patienten mit SpO₂-Anstieg unter Sedierung: Alter, Gewicht, Diagnosen. Bei zyanotischen Herzvitien ist in Klammern die transkutane Sauerstoffsättigung vor Sedierungsbeginn angegeben.

DORV=double outlet right ventricle, MAPCA=Multiple aortopulmonale Kollateralen, PATR=Pulmonalatresie

Abbildung 3.31 zeigt, dass sich der prozentuale Sättigungsabfall der Gruppen im wesentlichen im selben Bereich bewegt, deutlich sind jedoch die wenigen Fälle von Sättigungsanstieg bei Kindern älter als ein Jahr der ASA Klassen 1 oder 2, sowie die vereinzelt starken Sättigungsabfälle vor allen bei Säuglingen zu erkennen.

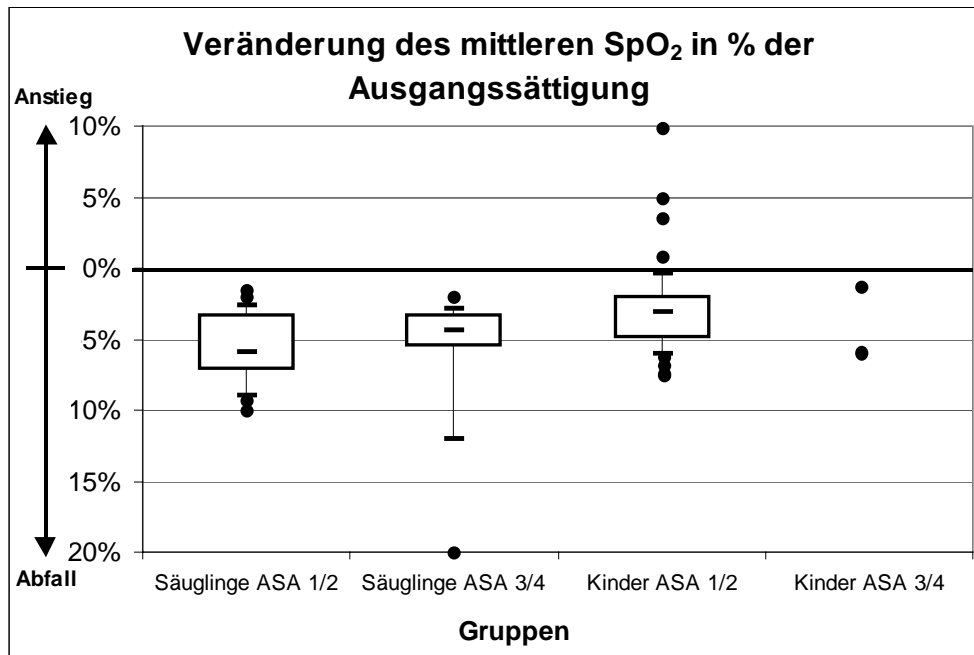


Abb. 3.30: Veränderung der transkutanen Sauerstoffsättigung im Vergleich zur Ausgangssättigung in Prozent

3.6.4 Sauerstoffbedarf während der Untersuchung

Um der Gefahr einer Hypoxie zu begegnen wurde bei Abfall der transkutan gemessenen Sauerstoffsättigung im Einzelfall entschieden, ob Sauerstoff per Maske vorgelegt wird.

	Alter<1J ASA1/2	Alter<1J ASA 3/4	Alter>1J ASA 1/2	Alter>1J ASA 3/4	Gesamt
	8/18 (44%)	4/7 (57%)	10/38 (26%)	1/2 (50%)	23/65 (36%)
Mittelwert	2,7	1,1	5,7	3	3,6
SD	3,6	0,5	3,6		3,7
MIN	0,3	0,5	0,3	3	0,3
MAX	12,0	2,0	12	3	12

Tab. 3.25: Sauerstoffvorlage in Liter/Minute per Maske

Vor allem schwer kranke Säuglinge der ASA Klassen 3 oder 4 erhielten häufiger Sauerstoff als ihre unbeeinträchtigten Altersgenossen. Weiterhin fällt auf das auch innerhalb der ASA Klassen 1 oder 2 bei Säuglingen häufiger zu dieser Maßnahme gegriffen wurde als bei älteren Kindern (Tab. 3.25).

Insgesamt erhielten 23 von 65 Kinder während der Sedierung Sauerstoff über eine Maske vorgelegt, keiner der 65 Patienten musste beatmet werden.

3.6.5 Verhalten der Atemfrequenz während der Untersuchung

Es wurde die Veränderung der Atemfrequenz während der Sedierung untersucht. Hierzu wurde die mittlere Atemfrequenz während der Sedierung mit der vor Sedierungsbeginn bestimmten Atemfrequenz verglichen. Der Abfall wurde in Prozent der Ausgangsatemfrequenz berechnet.

Aufgrund der zur Herzkatheteruntersuchung erforderlichen sterilen Abdeckung der Kinder und Reduzierung der Beleuchtungsstärke, der geringen Größe der Patienten sowie der schnellen Atemfrequenz der Kinder konnte die mittlere Atemfrequenz während der Sedierung nur bei 26 von 65 untersuchten Kindern bestimmt werden.

Dabei zeigte sich im Mittel ein Abfall der mittleren Atemfrequenz während der Sedierung um 9,0 % des Ausgangswertes, bei einer Standardabweichung von 11,6%. Der stärkste Abfall lag bei 37,5%, bei zwei Kindern kam es zu einem Anstieg der mittleren Atemfrequenz während der Sedierung auf maximal 120% des Ausgangswertes.

Abbildung 3.32 zeigt, dass bei 20 von 26 Kindern (77%) die mittlere Atemfrequenz während der Sedierung um 0-20% der Ausgangsatemfrequenz, bei 4 von 20 Patienten (20%) um 20-40% der Ausgangsatemfrequenz abfiel. Auf eine gruppenspezifische Darstellung der Daten wird aufgrund der geringen Zahl verzichtet.

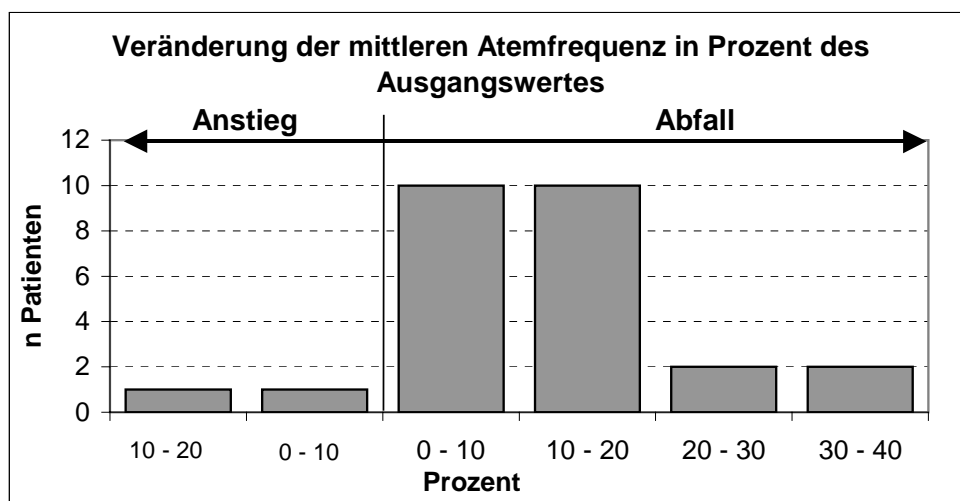


Abb. 3.32: Abfall der mittleren Atemfrequenz während der Sedierung in Prozent des Ausgangswertes

3.7 Reaktion auf Manipulationen während der Sedierung

3.7.1 Reaktion auf Lokalanästhesie

Vor Punktion der Arteria bzw. Vena femoralis wurde die Leiste der Kinder mit einem Lokalanästhetikum (Lidocain 1%) infiltriert. Zuvor musste jedoch eine gewisse Sedierungstiefe der Kinder erreicht sein, das Ausmaß dieser Sedierungstiefe lag im Ermessen des/der sedierenden Arztes/Ärztin.

Aufgrund der unter 2.5 angegebenen Scala von 0 bis 3 Punkten wurde die Reaktion der Kinder auf diese invasive Maßnahme bewertet.

Der Median der Reaktion in allen Gruppen lag bei 1. 51 Patienten reagierten nicht (0) oder nur mimisch (1) auf die Lokalanästhesie (Tab. 3.26, Abb. 3.33).

	Alter<1J ASA1/2	Alter<1J ASA 3/4	Alter>1J ASA 1/2	Alter>1J ASA 3/4	Gesamt
Median	1	1	1	1	1
MIN	0	1	0	1	0
MAX	3	2	0	1	3

Tab. 3.26: Reaktion auf Lokalanästhesie (0-3)

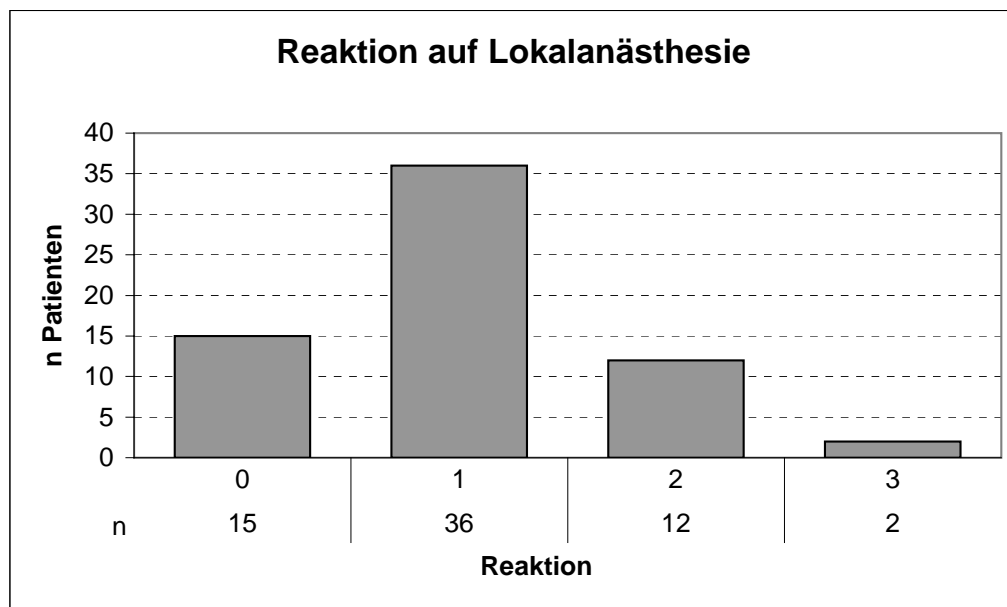


Abb. 3.33: Verteilung der Reaktion auf die Infiltration des Lokalanästhetikums (0-3)

Abbildung 3.33 zeigt, dass keine Reaktion (Schmerzscore 0) bei 15 Kindern registriert wurde, eine leichte Mimik (Schmerzscore 1) zeigten 36 von 65 Kindern, Wimmern oder Bewegung des Kopfes (Schmerzscore 2) zeigten 12 von 65 Kindern und Bewegung des ganzen Körpers (Schmerzscore 3) 2 von 65 Patienten.

3.7.2 Reaktion auf arterielle bzw. venöse Punktion

Im Folgenden soll untersucht werden ob und wie die Kinder auf die Schleusenanlage in die Arteria bzw. Vena femoralis reagierten. Dazu wurde der gleiche subjektiv zu beurteilende Score zugrunde gelegt wie bei der Beurteilung der Reaktion auf die Infiltration des Lokalanästhetikums.

	Alter<1J ASA1/2	Alter<1J ASA 3/4	Alter>1J ASA 1/2	Alter>1J ASA 3/4	Gesamt
Median	0	0	0	0	0
MIN	0	0	0	0	0
MAX	1	1	2	0	2

Tab. 3.27: Reaktion auf Schleusenanlage (0-3)

Tabelle 3.27 gibt Auskunft über die ermittelten Median- sowie Extremwerte der Reaktion. In allen untersuchten Gruppen und ebenso beim Gesamtkollektiv lag der Median bei 0. Wie Abbildung 3.34 zu entnehmen ist, reagierten nur 2 Kinder (beide aus der Gruppe der unbeeinträchtigten über Einjährigen) mit einer Bewegung des Kopfes oder Wimmern, vereinbar mit einem Schmerzscore-Wert von 2. 6 von 65 Kindern zeigten eine mimische Reaktion (Schmerzscore 1) und der allergrößte Teil mit 56 von 65 Kindern (86%) zeigte keine Reaktion (Schmerzscore 0) auf das Einbringen der Katheterschleuse in die Femoralgefäße.

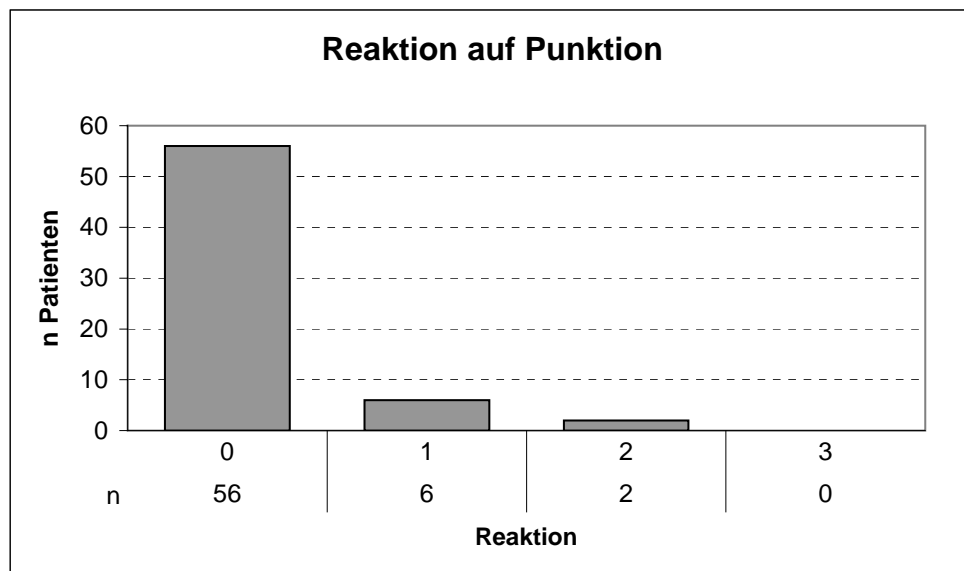


Abb. 3.34: Verteilung der Reaktion auf das Einbringen der Katheterschleuse in die Femoralgefäße (0-3)

3.7.3 Reaktion auf die Herzbinnenraumdarstellung mittels Kontrastmittel

Es sollte untersucht werden, ob und in welchem Maße die Verabreichung von Kontrastmittel zur Darstellung der Herzbinnenräume zu einer Reaktion der Kinder führt. Zugrunde gelegt wurde die subjektive Schmerzscore-Skala. Keines der Kinder zeigte eine Reaktion auf die Injektion des Kontrastmittels.

3.8 Nachbeobachtung auf Station

3.8.1 Zeit bis zur ersten Nahrungs- bzw. Getränkeaufnahme

Die Zeit zwischen Sedierungsende und erster Nahrungs- bzw. Getränkeaufnahme wurde bei 57 Patienten bestimmt. Im Mittel betrug diese Zeit 113,1 Minuten bei einer Standardabweichung von 65,6 sowie den Extremwerten 20 und 360 Minuten.

Wie Tabelle 3.28 und Abbildung 3.35 zeigen, war die Zeit zwischen Sedierungsende und Zeitpunkt der Nahrungs- bzw. Getränkeaufnahme individuell sehr verschieden. Im Mittel war die Zeit bis zur ersten Fütterung in der Gruppe der beeinträchtigten Säuglinge kürzer als diejenige in der Gruppe der Säuglinge der ASA Klasse 1 oder 2. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen jedoch nicht.

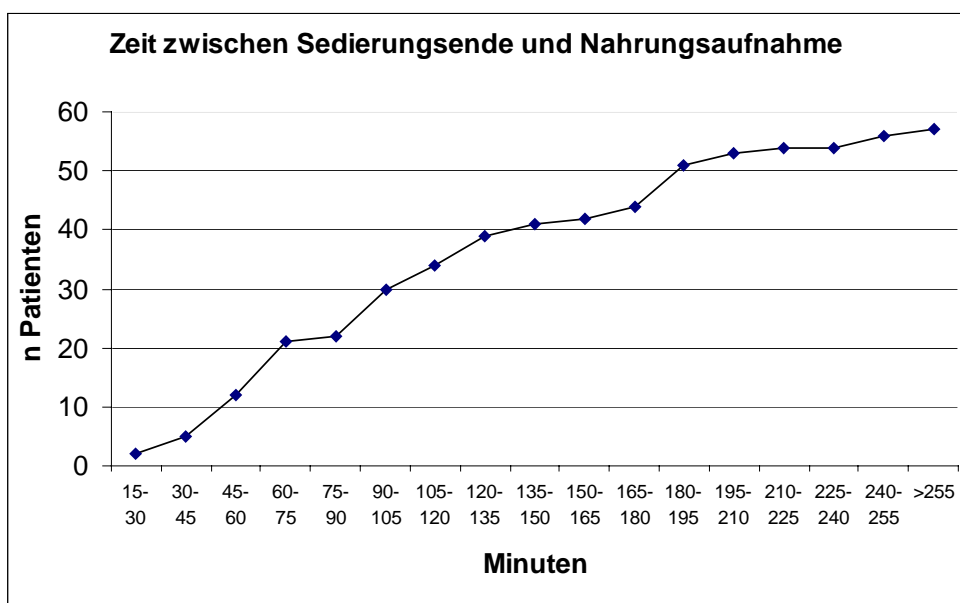


Abb. 3.35: Zeit zwischen Sedierungsende und erster Nahrungs- oder Getränkeaufnahme in Minuten.

	Alter<1J ASA1/2	Alter<1J ASA 3/4	Alter>1J ASA 1/2	Alter>1J ASA 3/4	Gesamt
Mittelwert	122	98	114	115	113
SD	81	53	59		66
MIN	20	35	20	115	20
MAX	360	180	240	115	360

Tab. 3.28: Zeit zwischen Sedierungsende und erster Nahrungs- bzw. Getränkeaufnahme in Minuten

3.8.2 Übelkeit oder Erbrechen in Folge der Sedierung

Es ist bekannt, dass es in Folge der Verabreichung sedierender Substanzen zu Übelkeit oder Erbrechen kommen kann. Besonders Opiode scheinen diese unangenehme Eigenschaft zu haben (Larsen 1999).

Die Untersuchung an unserem Patientengut ergab, dass es bei keinem Kind zu Übelkeit oder Erbrechen gekommen ist. Ein Antiemetikum wurde in keinem Fall verabreicht.

4. Diskussion

Die vorliegende Studie zeigt, dass die kontinuierliche intravenöse Gabe von Propofol und Remifentanyl zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer tiefen Analgosedierung bei spontanatmenden pädiatrischen Patienten geeignet ist. Der Atemantrieb der Patienten bleibt erhalten, keines der von uns untersuchten 65 Kinder musste intubiert oder beatmet werden. Auch musste keine Herzkatheteruntersuchung aufgrund mangelnder Sedierung der Kinder vorzeitig beendet werden. Die Aufwachzeit war kurz und es wurden keine relevanten Nebenwirkungen bei den Kindern festgestellt.

Grundsätzlich muss sich der von uns gewählte Ansatz mit anderen Verfahren zur „medikamentösen Immobilisierung“ (Kessler, 1996) von Kindern und Säuglingen inklusive der Intubationsnarkose messen lassen.

Es besteht kein Konsens über das geeignetste Sedierungs- oder Anästhesieverfahren bei Kindern. Studien zur Sedierung von Kindern im Herzkatheterlabor sind selten, in den letzten Jahren wurden aber einige Untersuchungen zur Sedierung im Rahmen von Schnittbilduntersuchungen durchgeführt. Während in den USA in diesem Zusammenhang intravenöse Sedierungsverfahren vorherrschen, bevorzugt die Mehrheit der deutschen Anästhesiologen die Intubationsnarkose (Kessler, 1996).

Eine Literaturrecherche mittels Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) ergab eine Reihe von Untersuchungen zur intravenösen Analgosedierung bei Kindern. Dabei wurden verschiedene Einzelsubstanzen, z.B. Propofol (Levati 1996; Kessler 1996), Methohexital (Kessler 1996) oder Kombinationen verschiedener Pharmaka verwendet. Ronald (1999) beschreibt die Sedierung mit Midazolam und Remifentanyl bei spontanatmenden Kindern während kurzer schmerzhafter Eingriffe. All diese Untersuchungen sind nur bedingt mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar, vor allem da abweichende Substanzen oder Substanzkombinationen verwendet wurden. Besondere Bedeutung für die Bewertung der vorliegenden Untersuchung haben die Veröffentlichung von Reyle-Hahn (2000) und Donmez (2001). Reyle-Hahn beschreibt die Sedierung von 26 Kindern im Alter zwischen 3 und 14 Jahren zur Bronchoskopie mittels kontinuierlicher Infusion von Remifentanyl und intermittierender Bolusgabe von Propofol. Donmez untersucht die Analgosedierung von Kindern mit angeborenen Herzfehlern zur Herzkatheteruntersuchung mit kontinuierlicher Infusion sowie intermittierenden Bolusgaben von Remifentanyl.

Im folgenden sollen relevante Ergebnisse der Untersuchung diskutiert und wenn möglich mit anderen Veröffentlichungen verglichen werden.

4.1 Patientenauswahl

Ziel der Studie war es für Herzkatheteruntersuchungen bei Kindern in einer kinder-kardiologischen Schwerpunkt-klinik eine sichere und gut steuerbare Analgosedierung zu etablieren. Die meisten Herzkatheteruntersuchungen im Kindesalter sind zur Diagnose oder Therapieentscheidung im Rahmen angeborener Herzfehler notwendig. Viele dieser Untersuchungen müssen in den ersten Lebenstagen erfolgen um weitere therapeutische Entscheidungen zu treffen oder interventionell palliative Korrekturen vorzunehmen. Entsprechend war es unabdingbar auch Säuglinge und Neugeborene in die Studie aufzunehmen, daneben sollte die Sedierungstechnik aber auch bei größeren Kindern anwendbar sein.

4.2 Gruppeneinteilung

Um zu untersuchen, ob die Kombination aus Propofol und Remifentanyl sowohl für Säuglinge und Neugeborene als auch für größere Kinder anwendbar ist, wurden Säuglinge und Kinder über einem Jahr getrennt untersucht. Es erschien uns sinnvoll eine weitere Unterteilung in beeinträchtigte und nicht beeinträchtigte Kinder entsprechend der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (American Academy of Pediatrics 1992) vorzunehmen um den besonderen Einfluss der Sedierung auf Kinder mit ernsten, zum Teil lebensbedrohlichen systemischen Störungen zu untersuchen. Patienten der ASA Klassen 1 und 2 wurden zusammengefasst und denjenigen der ASA Klassen 3 oder 4 gegenübergestellt. Diese Unterteilung folgt der Empfehlung der American Academy of Pediatrics (1992) Patienten der ASA Klassen 3 und 4 gesondert zu betrachten.

Auf diese Weise ergaben sich vier Gruppen, wobei die Gruppe der über Einjährigen mit Erkrankungen entsprechend ASA 3 oder 4 nur 2 Patienten umfasste und somit nicht als eigenständige Gruppe statistisch ausgewertet wurde.

Bei Betrachtung von Größe und Gewicht der Säuglinge verschiedener ASA Klassen fällt auf, dass beeinträchtigte Säuglinge im Mittel signifikant kleiner und leichter sind als ihre unbeeinträchtigten Altersgenossen. Dies ist vereinbar mit Gedeihstörungen schwer kranker Kinder.

4.3 Wahl der Prämedikation

Ziel der Prämedikation ist die Anxiolyse sowie das Erreichen einer gewissen Sedierung um das Kind ohne Widerstand und Schreien auf die Untersuchung und die eigentliche Analgosedierung vorbereiten zu können. Laut Larsen (1999) gibt es derzeit keine verbindlichen Richtlinien zur Auswahl der Prämedikationssubstanzen. In Frage kommen im wesentlichen Benzodiazepine, Neuroleptika oder Barbiturate. Trotzdem scheint sich Midazolam zum Standardmittel in der Prämedikation von Kindern zu entwickeln (Larsen 1999). Während z.B. Reyle-Hahn (1997) die Kinder mit Midazolam oral prämedizierte, entschieden wir uns für eine Prämedikation mit Midazolam intravenös. Larsen weist (1999) darauf hin, dass eine intravenöse Injektion von Midazolam wegen der Gefahr einer Atemdepression nur unter Notfallbereitschaft und in Gegenwart eines in der Notfallmedizin hinreichend erfahrenen Arztes durchgeführt werden darf. Diese Bedingungen wurden von uns erfüllt, zudem wurde den Kindern die zur Herzkatheteruntersuchung anstanden, am Vortag im Rahmen der routinemäßigen Blutentnahme ein intravenöser Zugang gelegt, wodurch die i.v. Gabe von Midazolam wesentlich erleichtert wurde. Hauptgrund für diese Form der Verabreichung war die Unabhängigkeit von der Kooperation des Kindes im Gegensatz zur oralen Gabe.

4.4 Zeitpunkt der Prämedikation

Die Prämedikation erfolgte auf Station, der Zeitraum zwischen Injektion der Prämedikationssubstanz und dem Beginn der Sedierung im Herzkatheterlabor war von vielen Faktoren abhängig. Auf Station musste das Kind an den Transportmonitor angeschlossen werden, der Transport fand über mehrere Stockwerke statt und war dementsprechend variabel, im Herzkatheterlabor musste das Kind umgelagert und wiederum an die Überwachung sowie an Perfusorleitungen konnektiert werden. Die Prämedikation erfolgte im Mittel 18,1 Minuten vor Sedierungsbeginn, mit einer Standardabweichung von 6,6 sowie den Extremwerten 5 und 40 Minuten. Diese Werte liegen alle im Bereich der von Larsen (1999) angegebenen Wirkdauer von 20-40 Minuten. Somit kann man davon ausgehen, dass alle Kinder ausreichend prämediziert wurden.

4.5 Verwendete Midazolamdosierung

Im Studienprotokoll wurden 0,1 mg/kg Midazolam i.v. empfohlen. Dies entspricht den Empfehlungen des Herstellers sowie entsprechenden Veröffentlichungen (Blumer, 1998). Blumer empfiehlt Neugeborenen keine i.v. Bolusgaben an Midazolam zu verabreichen, wir haben in unserer Untersuchung in diesem Zusammenhang keine negativen Erfahrungen gemacht.

Die applizierte Dosis an Midazolam bewegte sich sehr eng um die empfohlene Dosierung von 0,1 mg/kg. So erhielten 42 von 60 Kinder eben diese Dosis, lediglich 3 Kinder erhielten eine geringfügig höhere Dosierung mit 0,11 mg/kg, während 15 Kindern eine Dosis zwischen 0,05-0,1 mg/kg i.v. verabreicht wurde. Die gewählte Dosis war abhängig vom Unruhezustand sowie der Angst des Kindes. Entsprechend erschien uns eine a priori Festlegung der genauen Dosis als nicht sinnvoll.

4.6 Dauer der Sedierung

Die Gesamtdauer der Sedierung war im Wesentlichen abhängig von der Dauer der Herzkatheteruntersuchung sowie der dazu erforderlichen Vorbereitungen wie Lokalanästhesie und Punktion des Femoralgefäßes. Während Kessler (1996) im Rahmen der Magnetresonanztomographieuntersuchung mit einer Bolusmethode von Propofol oder Methohexital eine mittlere Sedierungszeit von ca. 29 Minuten beschreibt, lag die mittlere Sedierungszeit in der Untersuchung von Levati (1996) zwischen 67 und 70 Minuten, die längste Sedierung dauerte hierbei 160 Minuten. Reyle-Hahn (2000) berichtet über eine mittlere Sedierungszeit von 20 Minuten. In unserer Untersuchung lag die mittlere Sedierungsdauer bei 106,5 Minuten mit einer Standardabweichung von 35,0 sowie den Extremwerten von 43 und 225 Minuten.

Auffällig ist die deutlich kürzere mittlere Sedierungsdauer der beeinträchtigten Säuglinge (MW $94,7 \pm 19,2$ Minuten) im Vergleich zu den unbeeinträchtigten Altersgenossen (MW $106,3 \pm 38,4$ Minuten). Dieser Unterschied ist nicht signifikant, trotzdem kann man in diesem Zusammenhang wohl davon auszugehen, dass die Herzkatheteruntersuchung auf das Nötigste beschränkt wurde und sich dadurch kürzere Untersuchungszeiten sowie kürzere Sedierungszeiten ergaben.

4.7 Einschlafzeit

Als Einschlafzeit wurde die Dauer zwischen erster Propofolbolusgabe, bzw. Beginn der Propofol- und Remifentanilinfusion und dem Erreichen des Tiefschlafes definiert. In unserer Studie betrug die kürzeste Zeit bis zum Einschlafen 2 Minuten, die längste 35 Minuten. Der Mittelwert lag bei 14,0 Minuten mit einer Standardabweichung von 6,2. Während sich Kessler (1996) und Reyle-Hahn (1997) nicht zur Einschlafzeit äußern, beschreibt Levati (1996) bei einer auf Propofolinfusion basierenden Sedierungstechnik eine mittlere Einschlafzeit von ca. 15 Minuten mit einer Spannbreite von 5 bis 30 Minuten. Diese Befunde decken sich ziemlich genau mit den von uns gewonnenen Daten.

4.8 Aufwachzeit

Der Zeitraum zwischen Abstellen der Propofol- und Ultivaperfusoren und Erreichen eines Vigilanzzustandes mit weiten Pupillen und wenigstens passageren Wachzuständen wurde als Aufwachzeit definiert. Im Mittel betrug diese Zeit 18,8 Minuten bei einer Standardabweichung von 23,6 sowie den Extremwerten 0 und 135 Minuten. Wie an der hohen Standardabweichung zu erkennen ist, war die individuelle Aufwachzeit sehr verschieden. Es gab in allen untersuchten Gruppen Ausreißer mit deutlich längeren Aufwachzeiten, dies schlug sich sowohl in den Mittelwerten wie auch in den Standardabweichungen nieder. Bei 5 Patienten dauerte das Aufwachen länger als 50 Minuten, im Extremfall 135 Minuten ohne dass besondere Gründe (z.B. besonders hohe Propofol- bzw. Remifentanildosisgaben) zu verzeichnen waren.

In der Untersuchung von Reyle-Hahn (2000) waren alle Kinder 5 Minuten nach Sedierungsende wach, Levati (1996) beschreibt eine mittlere Aufwachzeit je nach Gruppe zwischen 3,3 und 6,1 Minuten. In der Studie von Guzzi (1996) lag die mittlere Aufwachzeit bei 12,7 Minuten. In der Untersuchung von Donmez mit Remifentanilinfusionen zur Analgosedierung bei Herzkatheteruntersuchungen beträgt die mittlere Aufwachzeit 2,0 Minuten. Wir beobachteten im Vergleich dazu längere Aufwachzeiten, was sicherlich mit der abweichenden Auswahl der Substanzen zusammenhängt. Besonders die im Vergleich zur Untersuchung von Reyle-Hahn deutlich längere Sedierungsdauer und entsprechend erforderliche wiederholte Bolusgabe an Propofol mag die verlängerte Aufwachzeit erklären.

Die deutlich verlängerte mittlere Aufwachzeit in der Gruppe der beeinträchtigten Säuglinge mit 33 Minuten, verglichen mit ca. 18 Minuten der beiden übrigen Gruppen, ist nicht signifikant und hängt wohl mit einem Ausreißer von 135 Minuten in dieser Gruppe

zusammen. Entfernt man diesen Wert ergibt sich eine mittlere Aufwachzeit von 12,6 Minuten in dieser Gruppe. Warum die Aufwachzeit bei diesem Kind so lang war, bleibt letztlich ungeklärt.

4.9 Propofolregime

Es ist uns keine Studie bekannt, die zur Sedierung bei Kindern Propofol und Remifentanyl in der gleichen Darreichungsweise verwendet hat wie die vorliegende Untersuchung. Dies erschwert den Vergleich der von uns gewonnenen Daten mit anderen publizierten Ergebnissen deutlich. Trotzdem soll der Versuch unternommen werden, wo möglich Vergleiche zu anderen Studien zu ziehen. Besondere Beachtung wird dabei den Untersuchungen von Reyle-Hahn (2000), bei der eine kontinuierliche Remifentanylinfusion sowie intermittierende Propofolbolusgaben verwendet wurden, sowie Guzzi (1996), bei der eine kontinuierliche Propofolinfusion sowie intermittierende Propofolbolusgaben zum Einsatz kamen, geschenkt werden.

Reyle-Hahn (1997) beschreibt, dass die mittlere verabreichte Propofoldosis bei 14,5 mg/kg/h lag, dies entspricht 0,24 mg/kg/min. In unserer Untersuchung lag dieser Wert bei 0,09 mg/kg/min ohne wesentliche Unterschiede zwischen den Gruppen. Weitere Informationen bezüglich der Propofoldosis sind der Publikation von Reyle-Hahn (1997) nicht zu entnehmen. Eine detailliertere Darstellung des verwendeten Propofolregimes gibt Guzzi (1996). Einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass in dieser Untersuchung kein Remifentanyl, sondern nur Propofol zum Einsatz kam. Im Mittel erhielten unsere Patienten eine Bolusgabe von 1,45 mg/kg, während Guzzi (1996) im Mittel 2,9 mg/kg an Bolusgaben verabreichte. Die mittlere infundierte Dosierung an Propofol betrug in dieser Studie 0,05 mg/kg/min im Vergleich zu 0,09 mg/kg/min in unserer Untersuchung.

Das Studienprotokoll sah vor, mit einer Infusionsrate von 0,083 mg/kg/min Propofol zu beginnen und diese nach Erreichen des Tiefschlafes individuell zu reduzieren. Bei Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, dass die empfohlene Anfangsdosierung in allen untersuchten Gruppen relativ genau eingehalten wurde (im Mittel 0,09 mg/kg/min) und nur im Einzelfall Dosisanpassungen nach oben oder unten gemacht wurden.

Ein anderes Bild ergibt sich bei der Auswertung der mittleren infundierten Propofoldosis nach Erreichen des Tiefschlafes. Hier fällt eine große Streubreite sowohl insgesamt als auch innerhalb der verschiedenen Gruppen auf. Dies mag individuelle Gründe, aber auch

unterschiedliche Herzkatheteruntersuchungen mit von einander abweichender Stressbelastung für das Kind als Ursache haben. Weiterhin sollte beachtet werden, dass auch eine Anpassung der Propofoldosis an die vorherrschenden Vitalparameter wie MAD oder transkutane Sauerstoffsättigung erfolgte.

Beeinträchtigte und unbeeinträchtigte Säuglinge erhielten im Mittel signifikant niedrigere Dosierungen an Propofol nach Erreichen des Tiefschlafes als unbeeinträchtigte Kinder älter als ein Jahr. Die infundierte Dosis an Propofol nach Erreichen des Tiefschlafes konnte im Mittel auf 84% der Ausgangsdosis reduziert werden. Dabei zeigt sich eine Abstufung der Reduktion nach Gruppen. Während in der Gruppe der unbeeinträchtigten über Einjährigen im Mittel eine Reduktion um 10% der Ausgangsdosis erfolgte, wurde bei den unbeeinträchtigten Säuglingen eine Reduktion um 20% und bei den beeinträchtigten Säuglingen eine Reduktion um knapp 30% beobachtet. Dieser Befund spricht für eine insgesamt vorsichtigere Sedierung bei Säuglingen und insbesondere bei beeinträchtigten Säuglingen. Die entsprechenden Werte sind jedoch nicht signifikant und sollten deshalb mit Vorsicht betrachtet werden.

Für einen tatsächlich niedrigeren Bedarf an Propofol in den Gruppen der Säuglinge spricht, dass keiner der beeinträchtigten Säuglinge einer Bolusgabe an Propofol bei Anzeichen des Wachwerdens bedurfte. In der Gruppe der unbeeinträchtigten Säuglinge erhielten 22,2 % der Patienten Propofolbolusgaben im Laufe der Untersuchung verglichen mit 34,4% der unbeeinträchtigten über Einjährigen.

4.10 Remifentanilregime

Untersuchungen über den Einsatz von Remifentanil in Kombination mit anderen Pharmaka zur Sedierung im Kindesalter sind selten. Ronald (1999) untersuchte die Kombination von Remifentanil und Midazolam zur Sedierung von Kindern bei erhaltenem Bewusstsein. Reyle-Hahn (2000) beschrieb die Sedierung von Kindern zur Durchführung einer diagnostischen Bronchoskopie mittels Propofol und Remifentanil.

In der von Ronald (1999) beschriebenen Sedierungsstudie wurde Kindern nach Bolusgaben von 0,05 mg/kg Midazolam i.v. und 1µg/kg Remifentanil i.v. im Mittel eine Dosis von 0,4µg/kg/min Remifentanil infundiert. Hierunter entwickelten 4 von 20 Kinder eine Hypoxämie und ein Kind musste vorübergehend beatmet werden. Bei drei Patienten musste die Sedierung auf Ketamin oder Propofol umgestellt werden, nachdem unbeherrschbare Angstzustände unter Remifentanilinfusion aufgetreten waren. Daraus folgert der Autor, dass

die Kombination von Midazolam und Remifentanyl zur Sedierung von Kindern aufgrund der häufigen respiratorischen Probleme und dem Bedarf an anderen Sedativa nur begrenzt geeignet ist.

Donmez (2001) untersuchte die Effizienz und Sicherheit einer Sedierung mit Remifentanyl zur Herzkatheteruntersuchung im Kindesalter. Die hierbei infundierte Remifentanylindosis war mit $0,1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ etwa doppelt so hoch wie die von uns verwendete. Bei Anzeichen des Wachwerdens wurden Bolusgaben an Remifentanyl verabreicht. Darunter kam es bei drei Kindern zu Apnoephasen, so dass die Autoren im Folgenden nur noch Bolusgaben anderer Substanzen (Midazolam oder Ketamin) verwendeten. Bei 32 von 55 Kindern waren zusätzliche Bolusgaben dieser Substanzen erforderlich.

Reyle-Hahn (2000) verwendete, neben wiederholten Bolusgaben an Propofol eine kontinuierliche Infusion von $0,05\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Remifentanyl. Säuglinge bzw. Kinder jünger als zwei Jahren wurden in dieser Studie nicht untersucht. In unserer Untersuchung, die auch Säuglinge umfasste, betrug die mittlere infundierte Remifentanylindosierung vor Erreichen des Tiefschlafes $0,04\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, bei einer Spannbreite zwischen $0,02$ und $0,054\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Nach Erreichen des Tiefschlafes konnte die Dosis im Mittel auf $0,03\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ reduziert werden, die Spannbreite lag dabei zwischen $0,006\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ und $0,056\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Unterschiede zwischen den Gruppen gab es: So bedurften beeinträchtigte Säuglinge mit $0,03\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ vor Erreichen des Tiefschlafes einer signifikant niedrigeren Remifentanylindosis als die beiden anderen Gruppen mit jeweils ca. $0,04\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Nach Erreichen des Tiefschlafes lag das Verhältnis bei $0,02\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ für die beeinträchtigten Säuglinge im Vergleich zu $0,027\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ für die unbeeinträchtigten Säuglinge bzw. $0,03\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ für die unbeeinträchtigten Kinder älter als ein Jahr. Signifikant war hierbei lediglich der Unterschied zwischen beeinträchtigten Säuglingen und unbeeinträchtigten Kinder älter als ein Jahr. Signifikant niedriger ist jedoch die mittlere Dosierung bei Säuglingen ($0,025\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) verglichen mit derjenigen bei älteren Kindern ($0,032\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

Die oben genannten Untersuchungen beschreiben die mittlere infundierte Remifentanylindosis. Wir haben die Erfahrung gemacht, dass nach Erreichen des Tiefschlafes eine Dosisanpassung erfolgen kann. Somit erscheint es sinnvoll zwischen Dosierung während der Anfangs- und Tiefschlafphase zu differenzieren. Wir konnten nachweisen, dass nach Erreichen einer adäquaten Sedierungstiefe eine Dosisreduktion von Remifentanyl vorgenommen werden kann. Diese betrug 31 bzw. 33% der Ausgangsdosis bei den untersuchten Säuglingen und immerhin noch 15% bei den Kindern älter als ein Jahr. Die Dosisreduktion bei den Säuglingen fällt signifikant höher aus als bei den unbeeinträchtigten Kindern älter als ein Jahr.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass die Sedierung mittels Remifentanyl in Kombination mit geeigneten Substanzen ein vor allem bei Säuglingen wenig untersuchtes Feld bleibt. Die Möglichkeiten dieses Opioides erscheinen jedoch vielfältig und verdienen weitere Beachtung.

4.11 Hämodynamische Effekte der Sedierung

Laut Hänel (1997) und Schüttler (1996) kann Remifentanyl zwar zu einem signifikanten Blutdruckabfall sowie zu einer Bradykardie führen, bei Dosierungen $<1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ sowie Verzicht auf Bolusinjektionen sollen solche Effekte aber für gewöhnlich ausbleiben. Reinhold (1998) und Larsen (1999) beschreiben übereinstimmend die hypotensive Wirkung von Propofol. Propofol kann sowohl zu bradykarden als auch zu tachykarden Zuständen führen wie die Analyse der Daten einer Phase IV-Studie an 25.985 erwachsenen Patienten zeigte (McLeskey 1993).

Während Kessler (1996) nach Injektion von Propofol einen Abfall der Herzfrequenz um 8-9% des Ausgangswertes beobachtete fiel in unserer Untersuchung die mittlere Herzfrequenz während der Sedierung um 13% des Ausgangswertes ab. Die Standardabweichung hierzu betrug 7,4%, die Spannweite lag zwischen einem Abfall von 27,5% und einem Anstieg um 7,8%. Einschränkend muss man bemerken, dass es nur bei einem Kind zu einem Anstieg der mittleren Herzfrequenz während der Untersuchung kam. Der stärkste mittlere Abfall wurde in der Gruppe der beeinträchtigten Säuglinge beobachtet, er lag bei 15,0%. Im Vergleich dazu fiel die mittlere Herzfrequenz der über einjährigen Kinder um 12,8%, diejenige der unbeeinträchtigten Säuglinge um 13,8% des Ausgangswertes ab. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es in allen untersuchten Gruppen zu einem deutlichen Abfall der mittleren Herzfrequenz durch die Sedierung kam.

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) vor und während der Sedierung wurde von uns untersucht, indem jeweils Mittelwerte der fünfminütig gemessenen Blutdruckwerte vor und nach Sedierungsbeginn gebildet wurden. Der mittlere MAD fiel während der Sedierung um 17% des Ausgangswertes, die Standardabweichung betrug 10,7%, die Spannweite lag zwischen einem Abfall um 34,0 % und einem Anstieg von maximal 25,8%. Während bei 62 von 65 Kindern der mittlere MAD abfiel, stieg er bei 3 Kindern nach Sedierungsbeginn an. Die gewonnenen Ergebnisse befinden sich in Übereinstimmung mit den Daten von Short (1991), der einen Abfall des MAD von 10-25% nach Applikation von Propofol beobachtete. Bei der Betrachtung der einzelnen Gruppen fiel auf, dass der stärkste mittlere Abfall des MAD mit 21,0% die Gruppe der beeinträchtigten Säuglinge betraf, während unbeeinträchtigte

Säuglinge und Kinder über einem Jahr einen Abfall um ca. 16% zeigten. Diese Unterschiede waren nicht signifikant, niedriges Lebensalter und ernste systemische Erkrankungen scheinen jedoch die Patienten für Blutdruckabfälle im Rahmen der Sedierung zu prädisponieren.

4.12 Abfall der transkutanen Sauerstoffsättigung und Sauerstoffbedarf

Remifentanyl führt wie andere μ -Rezeptoragonisten zu einer dosisabhängigen Atemdepression (Hänel 1997). Laut Larsen (1999) kann dieser Effekt auch bei relativ niedrigen Dosierungen, ab ca. 0,06 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ auftreten. Auch für Propofol sind atemdepressive Wirkungen bis hin zur Apnoe beschrieben (Reinhold 1998). Bei Einsatz dieser beiden Substanzen in Kombination muss somit mit der Möglichkeit eines drastischen Abfalls der Sauerstoffsättigung (SpO_2) gerechnet werden. Entsprechend wurde diese transkutan gemessen und das Verhältnis der mittleren Sauerstoffsättigungen vor und nach Eintreten des Tiefschlafes untersucht.

Im Unterschied zu anderen Studien (Kessler 1996, Levati 1996) konnten wir uns nicht darauf beschränken, den Anteil der Kinder mit Sättigungsabfällen unter 95% bzw. 90% zu untersuchen. Viele der untersuchten Kinder hatten bereits vor Sedierungsbeginn transkutane Sauerstoffsättigungen von unter 80%. Dies betraf natürlich besonders Kinder mit zyanotischen Vitien, die niedrigste Sauerstoffsättigung vor Sedierung betrug 70%. Somit wurde der prozentuale Abfall der mittleren Sauerstoffsättigung zwischen vor und nach Eintreten des Tiefschlafes in Prozent der Ausgangssättigung bestimmt. Im Mittel fiel die Sauerstoffsättigung aller Kinder um 4%. Besonders Säuglinge waren von einem Sättigungsabfall während der Untersuchung betroffen. So betrug der Abfall der Sauerstoffsättigung bei den unter einjährigen Kindern 5,6% bzw. 6% verglichen mit nur 3% bei den über Einjährigen. Diese Unterschiede waren signifikant. Auch rekrutierten sich die stärksten mittleren SpO_2 -Abfälle aus den Gruppen der Säuglinge.

Bei Abfall der transkutan gemessenen Sauerstoffsättigung wurde im Einzelfall entschieden ob eine Sauerstoffvorlage per Maske zur Vermeidung einer Hypoxie zu erfolgen hat. Wie oben ausgeführt litten besonders Säuglinge unter stärkeren SpO_2 -Abfällen, entsprechend erfolgte in diesen Gruppen auch häufiger eine Sauerstoffvorlage.

Insgesamt erhielten 23 von 65 Kinder (36%) Sauerstoff über eine Maske vorgelegt, eine Beatmung war in keinem Fall erforderlich. Beeinträchtigte Säuglinge bedurften zu 57% einer Sauerstoffgabe, verglichen mit 44% der unbeeinträchtigten Säuglinge und nur 26% der über Einjährigen Patienten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei allen Kindern, besonders aber bei beeinträchtigten Säuglingen, mit deutlichen Sättigungsabfällen und Sauerstoffpflichtigkeit zu rechnen ist und somit eine vorsichtiger Sedierung in Intubationsbereitschaft empfohlen wird. Eine entsprechende apparative Ausstattung sowie erfahrenes Personal sollte vorhanden sein. Diese Untersuchung zeigt aber auch, dass es sich hierbei um ein sicheres Verfahren zur Sedierung handelt, denn obwohl viele Kinder einer Sauerstoffvorlage bedurften, wurde keines beatmungspflichtig.

4.13 Einfluss der Sedierung auf Shuntverhältnisse

Eine wesentliche Rolle spielen Herzkatheteruntersuchungen im Kindesalter bei der Messung intrakardialer Shunts. Die hierbei ermittelten Werte sind entscheidend bei der Indikationsstellung zur interventionellen oder operativen Therapie (Bashore 2001).

Untersuchungen der intrakardialen Shuntverhältnisse beruhen auf Messung von Sauerstoffsättigungen im Herzen und der herznahen Gefäße und setzen stabile Druck- und Widerstandsverhältnisse voraus (Foubert 2002), da eine Veränderung der pulmonal- oder systemarteriellen Widerstände zu veränderten Shuntvolumina führen kann (Bernstein 2000).

Über den Euler-Liljestrand-Mechanismus führt Sauerstoffzufuhr mit nachfolgender Erhöhung des alveolären Sauerstoffpartialdruckes zu einer pulmonalarteriellen Vasodilatation (Thews 1995). Durch Abnahme des pulmonalarteriellen Widerstands hat dies eine Zunahme eines Links-Rechts- bzw. Abnahme eines Rechts-Links-Shunts zur Folge. Ebenso können veränderte arterielle CO₂ Partialdrücke Einfluss auf den pulmonalvaskulären Widerstand nehmen (Verghese 2003).

Auch die zur Sedierung eingesetzten Pharmaka beeinflussen die Auswurfleistung sowie die pulmonal- und systemarteriellen Widerstände (Williams 1999, Reinhold 1998).

Dönmez (2001) fand während Herzkatheteruntersuchungen im Kindesalter unter Remifentanilsedierung keine Hinweise auf Veränderungen der hämodynamischen Parameter. Es gab keinen signifikanten Unterschied der Herzfrequenz und des systolischen Blutdrucks vor und nach Beginn der Sedierung. Ebenso veränderte sich die transkutane Sauerstoffsättigung nicht signifikant. Angaben zu pulmonalarteriellen Drücken oder Widerständen werden nicht gemacht. Foubert (2002) fand keine signifikanten hämodynamischen Veränderungen im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung unter Vollnarkose mit Remifentanil und Servofluran bei 30 Kindern.

Williams (1999) untersuchte die hämodynamischen Effekte von Propofol bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern. Unter Propofolgabe kam es zu einem Abfall des systemarteriellen

Widerstands. Dies führte zu vermindertem Links-Rechts- sowie erhöhtem Rechts-Links-Shunt. Die Autoren schlussfolgern, dass Propofol bei Patienten mit Shuntvitien zu einer Veränderungen des Verhältnisses aus Herzzeitvolumen im systemischen (Q_s) zum Herzzeitvolumen im Lungenkreislauf (Q_p) führt. Ebenso fand Lebovic (1992) unter Sedierung mit Propofol einen Sättigungsabfall bei Patienten mit Rechts-Links-Shunt. In der Untersuchung von Gozal (2001) an 15 Kindern mit Rechts-Links Shunt kam es unter Sedierung mit Propofol zwar zu einem Abfall des MAD sowie des mittleren pulmonalarteriellen Druckes, pulmonalarterieller sowie systemarterieller Widerstand blieben jedoch unverändert, so dass es zu keiner signifikanten Änderung des Rechts-Links Shuntes kam.

Primäres Ziel der vorliegenden Arbeit war es nicht die Veränderungen der kardialen Shuntverhältnisse bei entsprechenden Herzfehlern zu untersuchen. Zur Vermeidung von Veränderungen des pulmonalarteriellen Widerstandes wurde jedoch soweit möglich auf die Gabe von Sauerstoff verzichtet. Zur Verhinderung von Hypoventilation mit CO_2 -Retention wurde der Grad der Sedierung jeweils angepasst und wenn erforderlich Blutgasanalysen mit Bestimmung des CO_2 -Partialdruckes durchgeführt.

Betrachtet man die über Einjährigen mit zyanotischen Vitien in unserer Untersuchung so fällt aus, dass es bei 3 von 6 Patienten zu einem Anstieg der mittleren transkutanen Sauerstoffsättigung während der Untersuchung kam. 2 Patienten zeigten nur leichte Veränderungen der transkutanen Sauerstoffsättigung unter der Sedierung, bei 1 Patienten kam es zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung.

Bei 2 Patienten mit double outlet right ventricle und verminderter Lungenperfusion kam es zu einem Anstieg der transkutanen Sauerstoffsättigung unter der Sedierung. Bei einem der Patienten bestand Z.n. Anlage eines Blalock-Taussig Shunts. Eine Sauerstoffzufuhr erfolgte bei beiden Patienten nicht. Unter Sedierung kam es bei diesen Patienten wohl zu einem Abfall des Lungengefäßwiderstands mit dadurch verbesserter Lungenperfusion. Ein weiterer Patient mit Anstieg der transkutanen Sauerstoffsättigung während der Sedierung litt an einer Pulmonalatresie und multiplen aorto-pulmonalen Kollateralen. Dieser Patient erhielt Sauerstoff per Maske vorgelegt. Dies erklärt möglicherweise den Anstieg der transkutanen Sauerstoffsättigung durch Erhöhung des alveolaren Sauerstoffpartialdruckes sowie möglicherweise zusätzlich auch durch Reduzierung des Lungengefäßwiderstandes.

Ein Patient mit pulmonaler A-V Fistel zeigte einen minimalen, klinisch nicht signifikanten Anstieg der transkutanen Sauerstoffsättigung (von im Mittel 83% auf 84%). Bei einem

weiteren Patienten mit Pulmonalatresie und multiplen aorto-pulmonalen Kollateralen kam es im Rahmen eines interventionellen Eingriffs nur zu geringfügigen Änderungen der transkutanen Sauerstoffsättigung (Abfall von im Mittel 84% auf 82%).

Im Gegensatz dazu fiel die transkutane Sauerstoffsättigung bei einem Patienten mit hypoplastischem rechtem Ventrikel und Z.n. Pulmonalarterienbanding während der Untersuchung ab (von im Mittel 89% auf 84%). Dieser Abfall ist möglicherweise durch Veränderung des Lungengefäßwiderstandes und Zunahme des Rechts-Links-Shunts im Rahmen der Sedierung bedingt.

Somit ergibt sich ein uneinheitliches Bild, das in Übereinstimmung mit der vorhandenen Literatur steht. Lediglich bei Säuglingen zeigt sich in Übereinstimmung mit den Daten von Williams (1999) einheitlich ein Abfall der transkutanen Sauerstoffsättigung bei zyanotischen wie azyanotischen Vitien. Dieser Abfall ist möglicherweise jedoch vorwiegend durch die stärkere respiratorische Kompromittierung und weniger durch Beeinflussung der vorherrschenden Shuntverhältnisse bei Säuglingen im Rahmen der Sedierung bedingt.

Auch bei Patienten mit Links-Rechts-Shunt sollte der Einfluss der Sedierung auf gemessene Shuntverhältnisse berücksichtigt werden. Dies gilt besonders für Patienten mit geplanter Korrekturoperation und Lungengefäßwiderstand im Grenzbereich zur Korrigierbarkeit.

Sowohl die verwendeten Sedativa wie auch eine im Rahmen der Sedierung veränderte respiratorische Situation mit Abfall des Sauerstoffpartialdruckes und Anstieg des CO₂-Partialdruckes können Einfluss auf den Lungengefäßwiderstand mit nachfolgender Veränderung des Links-Rechts-Shuntes haben. Ein entsprechend enges Monitoring mit ausgeglichenen arteriellen Blutgasen und Vermeidung einer Hypoventilation sollte erfolgen. Eine entsprechende Anpassung der Sedierungstiefe wird durch die Kombination aus Remifentanyl und Propofol bei kurzer Halbwertszeit und guter Steuerbarkeit erleichtert.

4.14 Reaktion auf schmerzhafte Ereignisse während der Untersuchung

Sinn der Sedierung mit Propofol und Remifentanyl soll neben der Immobilisation auch die Analgesie der Kinder sein. Gerade dieser Punkt ist objektiv äußerst schwer erfassbar, der Untersucher ist stets mehr oder weniger auf subjektive Skalen angewiesen.

Unser Ziel war es eine möglichst einfache Schmerz-Score Skala aufzustellen, die bei verschiedenen Untersuchern reproduzierbare Ergebnisse liefert. Unsere Skala umfasste 0 bis 3 Punkte, wobei 0 Punkte keine Reaktion des Patienten auf invasive Maßnahmen bedeutete und

3 Punkte bei deutlichen Schmerzreaktionen mit Bewegungen des ganzen Körpers vergeben wurden.

Untersucht wurde die Reaktion der Kinder auf die Infiltration des Lokalanästhetikums, das Einbringen der Herzkatheterschleuse sowie auf die Verabreichung von Kontrastmittel.

Bei der Infiltration des Lokalanästhetikums reagierten 15 Kinder überhaupt nicht (Schmerzscore 0), 12 Patienten bewegten den Kopf oder wimmerten (Schmerzscore 2) und 3 Patienten zeigten Bewegungen des gesamten Körpers (Schmerzscore 3). Die überwiegende Mehrheit von 36 Kindern reagierte mit einer leichten Mimik auf die Injektion des Lokalanästhetikums. Keine dieser Reaktionen störte die Durchführung der Lokalanästhesie.

Bei der nachfolgenden Anlage der Herzkatheterschleuse reagierten 56 von 65 (86,2%) überhaupt nicht, während 6 Kinder eine leichte Reaktion (Schmerzscore 1) und 2 Kinder eine mittlere Reaktion (Schmerzscore 2) zeigten. Die Anlage der Herzkatheterschleuse war bei allen untersuchten Patienten problemlos möglich.

Keines der 65 Kinder reagierte auf die Verabreichung von Kontrastmittel. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die gewünschte und zur Untersuchung erforderliche Analgesie und Sedierung erreicht wurde.

4.15 Nachbeobachtung auf Station

Wir untersuchten die Zeit zwischen Sedierungsende und Zeitpunkt der ersten Nahrungs- oder Getränkeaufnahme. Den Kindern und Säuglinge wurden Getränke oder Milch erst dann angeboten, wenn man aufgrund des Vigilanz davon ausgehen konnte, dass die Schluckreflexe voll ausgeprägt waren und eine Aspiration ausgeschlossen werden konnte. Eine zwingende Indikation zur oralen Flüssigkeits- oder Nahrungszufuhr bestand zu diesem Zeitpunkt nicht, da alle Patienten einen intravenösen Zugang besaßen.

Die mittlere Zeit bis zur Nahrungsaufnahme betrug 113 Minuten, die Spannweite lag zwischen 20 und 360 Minuten. Auffällig ist die im Mittel kürzere Zeit der beeinträchtigten Säuglinge von 97,5 Minuten verglichen mit 122,3 bzw. 111,4 Minuten der unbeeinträchtigten Säuglinge bzw. Kinder über einem Jahr. Über die Ursachen dieses Unterschiedes kann man spekulieren, möglich ist ein Zusammenhang mit der niedrigeren Dosierung an Propofol und Remifentanyl in dieser Gruppe.

Reinhold (1998) berichtet über Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit Propofolgabe und Hänel (1997) weist darauf hin, dass Übelkeit und Erbrechen charakteristisch für μ -Rezeptoragonisten sind und hierbei mit einer Inzidenz $>5\%$ zu rechnen ist.

Die Nachbeobachtung unserer Patienten zeigte die gute Verträglichkeit der Sedierung. Keines der 65 Kinder erbrach, auch klagte keines der größeren Kinder über Übelkeit. Eine entsprechende Medikation wurde weder prophylaktisch noch therapeutisch eingesetzt.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Eignung einer tiefen Analgosedierung mittels kontinuierlicher Infusion von Propofol und Remifentanyl sowie intermittierenden Bolusgaben an Propofol nach intravenöser Prämedikation mit Midazolam, zur diagnostischen oder therapeutischen Herzkatheteruntersuchung im Kindesalter untersucht. Es handelt sich dabei um eine Anwendungsbeobachtung. In der Zeit zwischen Juni 1998 und Januar 2000 wurden 65 Kinder in die Studie aufgenommen. Darunter befanden sich 25 Säuglinge, das jüngste Kind war 3 Tage alt. Es wurden Gruppen gebildet um unbeeinträchtigte (ASA Klassen 1 mit 2) und beeinträchtigte (ASA Klassen 3 mit 4) Säuglinge sowie unbeeinträchtigte Kinder älter als ein Jahr getrennt untersuchen zu können. Beurteilt wurden Vitalparameter während der Untersuchung, Bedarf an Sedativa, Qualität und Verträglichkeit der Sedierung.

Im Mittel lag die Sedierungszeit bei $106,5 \pm 35,0$ Minuten, die Einschlafzeit bei $14,0 \pm 6,2$ Minuten sowie die Aufwachzeit bei $18,8 \pm 23,6$ Minuten. Die Dauer der längsten Sedierung betrug 225 Minuten.

60 von 65 Patienten wurden mit Midazolam prämediziert, die mittlere Dosierung betrug $0,09 \pm 0,014$ mg/kg i.v. Zur Sedierungseinleitung erhielten die Kinder Propofolbolusgaben zwischen 0 und 3,04 mg/kg intravenös (MW $1,45 \pm 0,79$ mg/kg). Die mittlere infundierte Dosis vor Erreichen des Tiefschlafes betrug $0,09 \pm 0,024$ mg/kg/min Propofol sowie $0,04 \pm 0,006$ µg/kg/min Remifentanyl. Nach Erreichen der gewünschten Sedierungstiefe konnte die infundierte Dosis im Mittel auf $0,07 \pm 0,02$ mg/kg/min Propofol und $0,03 \pm 0,009$ µg/kg/min Remifentanyl reduziert werden. Die erzielbare Dosisreduktion nach Erreichen des Tiefschlafes wurde untersucht und gruppengetrennt berechnet. Nach Erreichen der adäquaten Sedierungstiefe konnte die mittlere Dosis Propofol auf $84\% \pm 23,2\%$ und Remifentanyl auf $78\% \pm 22,4\%$ der Ausgangsdosis reduziert werden.

Während der Tiefschlafphase bedurften 17 von 65 Kindern einer Propofolbolusgabe um unerwünschtes Erwachen zu verhindern. Darunter befanden sich 4 unbeeinträchtigte Säuglinge sowie 13 unbeeinträchtigte Kinder älter als ein Jahr. Die mittlere applizierte Dosis hierbei betrug $1,4 \pm 0,5$ mg/kg bei Säuglingen und $1,0 \pm 0,5$ mg/kg bei älteren Kindern.

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) der Kinder fiel während der Untersuchung im Mittel um $17,0\% \pm 10,7\%$ des Ausgangswertes ab, am deutlichsten reagierten beeinträchtigte Säuglinge mit einem MAD Abfall von $21,0\% \pm 5,0\%$. Bei der Betrachtung der mittleren Herzfrequenz wurde ein deutlicher Abfall festgestellt (MW $13,0\% \pm 7,4\%$). Auch hierbei zeigten beeinträchtigte Säuglinge mit mittleren $15,0\% \pm 5,7\%$ den deutlichsten Abfall gegenüber dem Ausgangswert.

Von besonderem Interesse war das Verhalten der transkutan gemessenen Sauerstoffsättigung während der Untersuchung. Hier zeigte sich im Mittel ein Abfall von 3,0% bei den Kindern älter als ein Jahr, sowie 5,6% bzw. 6,0% bei unbeeinträchtigten bzw. beeinträchtigten Säuglingen. 23 von 65 (=36%) Kinder bedurften einer Sauerstoffgabe während der Untersuchung. Diese Maßnahme betraf 44% der unbeeinträchtigten bzw. 57% der beeinträchtigten Säuglinge, aber nur 27% der ältern Kinder. Keiner der Patienten musste beatmet werden.

Die erreichte Sedierungstiefe war bei allen untersuchten Kindern suffizient, keine Herzkatheteruntersuchung musste aufgrund inadäquater Immobilisierung vorzeitig beendet werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Analgosedierung mit Remifentanyl und Propofol eine sichere und zuverlässige Methode zur Herzkatheteruntersuchungen im Kindesalter darstellt.

6. Literatur

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, COMMITTEE ON DRUGS

Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures.

Pediatrics 89:1110-1115 (1992)

BASHORE T.M., BATES E.R., BERGER P.B., CLARK D.A., CUSMA J.T., DEHMER G.J., KERN M.J., LASKEY W.K., O'LAUGHLIN M.P., OESTERLE S., POPMA J.J., O'ROURKE R.A., ABRAMS J., BATES E.R., BRODIE B.R., DOUGLAS P.S., GREGORATOS G., HLATKY M.A., HOCHMAN J.S., KAUL S., TRACY C.M., WATERS D.D., WINTERS W.L.

American College of Cardiology / Society for Cardiac Angiography and Interventions

Clinical Expert Consensus Document on cardiac catheterization laboratory standards

J Am Coll Cardiol 2001 Jun 15; 37(8):2170-214

BERNSTEIN D.

In: Behrmann R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B., Nelsons Textbook of Pediatrics 16th Edition
W.B. Saunders Company Philadelphia Pennsylvania

BLUMER J.L.

Klinische Pharmakologie von Midazolam bei Säuglingen und Kindern

Clin. Pharmacokinet 35: 37-47 (1998)

BÜCH H.P., BÜCH U.

In: W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 7. Auflage

Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg-Berlin-Oxford (1996)

CAMERON E., JOHNSTON G., CROFTS S., MORTON N.S.

The minimum effective dose of lignocaine to prevent injection pain due to propofol in children

Anaesthesia 47: 604-606 (1992)

DERSHWITZ M., HOKE F., ROSOW C.E., MICHALOWSKI P., CONNORS P.M., MUIR K., DIENSTAG J.L.

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteer subjects with severe liver disease

Anaesthesiology 84: 812-820 (1996)

DERSHWITZ M., RANDEL G.I., ROSOW C.E., FRAGEN R.J., CONNORS P.M., LIBROJO E.S., SHAW D.L., PENG A.W., JAMERSON B.D.

Initial clinical experience with remifentanyl, a new opioid metabolized by esterases.

Anesth Analg 81(3):619-23 (1995)

DONMEZ A., KIZILKAN A., BERKSUN H., VARAN B., TOKEL K.

One center's experience with remifentanyl infusions for pediatric cardiac catheterisation

Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 15(6):736-9 (2001)

EGAN T.D., MINTO C.F., HERMANN D.J., BARR J., MUIR K.T., SHAFER S.L.
Remifentanil versus Alfentanil
Anesthesiology 84: 821-833 (1996)

EGAN T.D., LEMMENS H.J., FISET P., HERMANN D.J., MUIR K.T., STANSKI D.R.,
SHAFER S.L.
The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy
adult male volunteers
Anesthesiology 79(5):881-92 (1993)

FOUBERT L., REYNTJENS K., DE WOLF D., SUYS B., MOERMAN A., MORTIER E.
Remifentanil infusion for cardiac catheterization in children with congenital heart disease
Acta Anaesthesiol Scand 2002; 46: 355-360

GÖTHERT M., BÖNISCH H., SCHLICKER E., HELMCHEN H.
In: W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 7. Auflage
Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg-Berlin-Oxford (1996)

GOZAL D., REIN A.J., NIR A., GOZAL Y.
Propofol does not modify the hemodynamic status of children with intracardiac shunts
undergoing cardiac catheterization
Pediatric Cardiology 22(6):488-90 (2001)

GUZZI L.M., PATTERSON H.S.
Assessment of the efficacy of propofol for conscious sedation for bronchoscopy in the non-
intubated critically ill pediatric patient in the intensive care unit
Critical care medicine, 24 Suppl.: A146 Abs. 364. 25th Educational and Scientific
Symposium, New Orleans, 5-9 Feb. 1996.

HÄNEL F., WERNER C.
Remifentanil
Anaesthesist 46: 897-908 (1997)

HOKE F., SHULGMAN D., DERSHWITZ M., MICHALOWSKI P., MALTHOUSE-
DUFURE S., CONNORS P.M., MARTEL D., ROSOW C.E., MUIR K.T., RUBIN N.,
GLASS P.S.
Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanil in Persons with Renal Failure
Compared with Healthy Volunteers
Anesthesiology 87: 533-541 (1997)

KAPILA A., GLASS P.S., JACOBS J.R., MUIR K.T., HERMANN D.J., SHIRAISHI M.,
HOWELL S., SMITH R.L.
Measured Context-sensitive Half-times of Remifentanil and Alfentanil
Anesthesiology 83: 968-975 (1995)

KESSLER P., ALEMDAG Y., HILL M., DIETZ S., VETTERMANN J.
Intravenöse Sedierung von spontanatmenden Säuglingen und Kleinkindern während der
Magnetresonanztomographie
Anaesthesist 45: 1158-1166 (1996)

- LARSEN R.
Remifentanil-Weg zur perfekten Anästhesie
Anaesthesist 46: 913-914 (1997)
- LARSEN R.
Larsen R.: Anästhesie; 6. Auflage
Urban&Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore (1999)
- LEBOVIC S., REICH D.L., STEINBERG L.G., VELA F.P., SILVAY G.
Comparison of propofol versus ketamin for anesthesia in pediatric patients undergoing cardiac catheterization
Anesth. Analg. 74: 490-494 (1992)
- LEVATI A., COLOMBO N., AROSIO E.M., SAVOIA G., TOMMASINO C., SCIALFA G., BOSELLI L.
Propofol anaesthesia in spontaneously breathing paediatric patients during magnetic resonance imaging
Acta Anaesthesiologica Scandinavica 40: 561-565 (1996)
- LITMAN R.S.
Conscious Sedation With Remifentanil and Midazolam During Brief Painful Procedures in Children
Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 153: 1085-1088 (1999)
- MCLESKEY C.H., WALAWANDER C.A., NAHRWOLD M.L., ROIZEN M.F., STANLEY T.H., THISTED R.A.
Adverse events in a Multicenter Phase IV Study of Propofol: Evaluation by anesthesiologists and postanesthesia care unit nurses
Anesth. Analg. 77: 3-9 (1993)
- MINTO C.F., SCHNIDER T.W., EGAN T.D., YOUNG S.E., LEMMENS H.J., GAMBUS P.L., BILLARD V., HOKE J.F., MOORE K.H., HERMANN D.J., MUIR K.T., MANDEMA J.W., SHAFER S.L.
Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development
Anesthesiology 86(1):10-23 (1997)
- REINHOLD P., KRAUS G., SCHLÜTER E.
Propofol zur Narkose und Kurzzeitsedierung
Anaesthesist 47: 229-237 (1998)
- REYLE-HAHN M., KUHLEN R., NIGGEMANN B., ROSSAINT R.
Remifentanil and propofol for sedation in infants undergoing diagnostic flexible bronchoscopy
Acta Anaesthesiologica Scandinavica 41 Suppl. 3 : 339 Abs. 037 (1997)
- REYLE-HAHN M., NIGGEMANN B., MAX M., STREICH R., ROSSAINT R.
Remifentanil and propofol for sedation in children and young adolescents undergoing diagnostic flexible bronchoscopy
Pediatric Anaesthesia 10: 56-63 (2000)

RONALD S., LITMAN D.O.

Conscious sedation with remifentanyl and midazolam during brief painful procedures in children

Arch Pediatr Adolesc Med. 1999; 153: 1085-1088

SCHÜTTLER J., SCHWILDEN H.

Intravenous anaesthesia – which way are we going

Anaesthesist 1996 Dec; 45(12): 1127-8

SHORT A.M., AUN C.S.

Haemodynamic effects of Propofol in children

Anaesthesia 46: 783-785 (1991)

TEGEDER I., GEISLINGER G.

Einsatz von Opioiden bei Leber- oder Niereninsuffizienz

Schmerz 13: 183-195 (1999)

THEWS G.

In: Schmidt R.F., Thews G., Physiologie des Menschen; 26. Auflage

Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1995)

VERGHESE S.T., MARTIN G.R.

Heavy sedation versus general anesthesia for pediatric invasive cardiology: a grayer shade of blue versus a pinker shade of pale

Pediatric Cardiology 24: 193-194, 2003

WILLIAMS G.D., JONES T.K., HANSON K.A., MORRAY J.P.

The hemodynamic effects of propofol in children with congenital heart disease

Anesth Analg 1999 Dec; 89(6): 1411-5

ZEIGLER W.H., SCHALCH E., LEISHMAN B.,

Comparison of the effects of intravenously administered midazolam, triazolam and their hydroxy metabolites

Br. J. Clin. Pharmacol. 1983 Suppl. 1. : 63S-69S (1983)

7. Danksagung

Herrn Prof. Dr. H. Netz, Leiter der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Klinikum Großhadern, München bin ich für die freundliche Überlassung des Themas und die Möglichkeit der Realisierung der vorliegenden Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Bedanken möchte ich mich auch besonders bei Herrn Dr. U. Römer für die wertvollen Anleitungen und die Unterstützung bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank allen Mitarbeitern der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Klinikum Großhadern, München die mir als Ansprechpartner jederzeit zur Verfügung standen.

8. Lebenslauf

Name: Gerhard-Paul Diller

Geburtsdatum: 01.04.1974

Geburtsort: Timisoara, Rumänien

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung: 1980-1985 Grundschule Sînandrei, Rumänien
1985-1987 Eduard Spranger Gymnasium, Landau/Pfalz
1987-1993 Ruperti-Gymnasium Mühldorf/Inn

Wehrdienst: 1993-1994 1./GebJgBtl. 231 Bad Reichenhall

Studium: 1994-2000 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

1999-2000 Praktisches Jahr:
Innere Medizin – Kreiskrankenhaus Starnberg
Chirurgie – Kreiskrankenhaus Starnberg
Pädiatrie – Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Klinikum Großhadern, München

Arzt im Praktikum 06.2000-12.2001
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Deutsches Herzzentrum München
Direktor: Prof. Dr. R. Lange

Assistenzarzt: 01.2002-12.2003
Abteilung für Kardiologie – Innere Medizin I
Klinikum Dachau
Priv. Doz. Dr. M. Weber

seit 01.2004
Clinical Research Fellow
National Heart and Lung Institute,
Department of Clinical Cardiology
London, United Kingdom
Prof. P. Poole-Wilson